

Opção 3: Sequenciamento baseado em perfis clínicos

Apresentação	Mais prioritário	Menos prioritário
Hipertensos	Sacubitril/Valsartana	
Congestos	Sacubitril/Valsartana	ISGLT2
Diabéticos	ISGLT2	Beta-bloqueador
Eurolêmicos e taquicárdicos	Beta-bloqueador	ISGLT2
Hiperkalêmicos		Espironolactona
DCE < 30ml/Kg/min	Empagliflozina	Espironolactona
Pneumopatas	Sacubitril/Valsartana	ISGLT2
Hipotensos	Beta-bloqueador	ISGLT2

Meta: 4 drogas em 4-6 semanas, desde que bem toleradas...

Figura 3 da Pág. 39

Editora-chefe

Lídia Zytynski Moura

Editor convidado

Luís Eduardo Rohde

Coeditor

Fabiana Goulart
Marcondes-Braga

José Albuquerque de
Figueiredo Neto

Evandro Tinoco Mesquita

ICFER: Sequência Tradicional de Tratamento

Sequência Rápida no Tratamento Farmacológico da ICFER

Sequenciamento Baseado em Perfis Clínicos

Tratamento Personalizado para ICFER

Novos Fármacos no Tratamento da ICFER

Manejo da ICFe em 2022

O Estudo EMPEROR-Preserved

Estudos de IC com FE levemente reduzida

Sequenciamento Farmacológico na ICFe

Tratamento da Insuficiência Cardíaca Guiado por Peptídeos Natriuréticos



Sumário - Contents

Editorial

Nova Definição Universal de Insuficiência Cardíaca: Uma Nova Visão na Abordagem do Paciente com IC

New Universal Definition of Heart Failure: A New Vision for Treatment

Evandro Tinoco Mesquita, Ana Paula Chedid, Lidia Ana Zytynski Moura

.....página 1

Artigo de Revisão - Review Article

Farmacocinética, Mecanismo de Ação e Efeitos Adversos dos Principais Fármacos Utilizados no Tratamento da IC: Uma Visão Prática para o Cardiologista Clínico

Pharmacokinetics, Mechanism of action, and Adverse Effects of the Main Drugs Used to Treat Heart Failure: A Practical Overview for the Clinical Cardiologist

Viviane Melo e Silva de Figueiredo, João Vitor Soares Santos, Bruna Costa de Albuquerque Bogéa, Amanda Gomes de Oliveira, José Albuquerque de Figueiredo Neto

.....página 4

Artigo de Revisão - Review Article

Terapia da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida em 2022: Os Pilares Fundamentais

Treatment of Heart Failure with reduced Ejection Fraction in 2022: The Essential Pillars

Marcely Gimenes Bonatto, Andressa de Oliveira Coiradas, Lídia Ana Zytynski Moura

.....página 15

Ponto de Vista - Viewpoint

Sequenciamento do Tratamento Farmacológico da ICFER: A Abordagem Tradicional

HFrEF Pharmacological Treatment Sequencing: The Traditional Approach

João Manoel Rossi Neto, Raphael Machado Rossi, Marco Aurelio Finger, Carolina Casadei dos Santos

.....página 24

Ponto de Vista - Viewpoint

Sequência Rápida no Tratamento Farmacológico da ICFER: A Proposta Inovadora de Milton Packer e John McMurray

Rapid Sequencing of Foundational Treatment for HFrEF: The Innovative Proposal of John McMurray and Milton Packer

Bianca Lopes Cunha, Laura Leite da Escóssia Marinho, Jefferson Luís Vieira

.....página 27

Ponto de Vista - Viewpoint

Sequenciamento do Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

Pharmacological Treatment Sequencing for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Fabiana G. Marcondes-Braga

.....página 31

Ponto de Vista - Viewpoint

Sequenciamento do Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER): Abordagem Baseada em Perfis Clínicos

Sequencing of Pharmacological Therapy for Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Clinical Profile-Based Approach

Luís Beck-da-Silva

.....página 36

Carta Científica - Research Letter

Tratamento Personalizado para Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Ivabradina, Nitrato/Hidralazina e Digoxina - Revisão Sistemática e Metanálise

Personalized Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Ivabradine, Nitrate/Hydralazine, and Digoxin – A Systematic Review and Meta-Analysis

Ivna Girard Cunha Vieira Lima e Edimar Alcides Bocchi

.....página 41

Carta Científica - Research Letter

Novos Fármacos no Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Vericiguat e Omecamtiv Mercabil

New Drugs for Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Vericiguat and Omecamtiv Mecarbil

Mucio Tavares de Oliveira Jr., Antonio Carlos Pereira Barretto, Carlos Henrique Del Carlo, Sergio Jallad, Mariana Silveira de Alcantara Chaud

.....página 50

Artigo de Revisão - Review Article

Terapia Fundamental da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada em 2022

Essential Therapy for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in 2022

Luiz Cláudio Danzmann, Joana Carolina Junqueira de Brum, Leticia Kunst, Priscila Braun, Eduardo Lima Garcia

.....página 55

Ponto de Vista - Viewpoint

O Estudo EMPEROR-Preserved: Resultados que Inovam o Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

The EMPEROR-Preserved Trial: Results that Innovate the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Ricardo Mourilhe-Rocha, Marcelo Imbroinise Bittencourt, Felipe Neves de Albuquerque, Ana Luiza Ferreira Salles, Pedro Pimenta de Mello Spinetti, Denilson Campos de Albuquerque

.....página 64

Ponto de Vista - Viewpoint

Inibidores do SGLT2 e Sacubitril-Valsartana: Como os Resultados de Estudos Clínicos Revolucionarão o Tratamento da IC com Fração de Ejeção Levemente Reduzida

SGLT2 Inhibitors and Sacubitril-Valsartan: How Trial Results will Revolutionize the Treatment of Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction

Miguel Morita Fernandes da Silva

.....página 67

Ponto de Vista - Viewpoint

Sequenciamento Farmacológico na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Uma Abordagem Baseada em Fenótipos Clínicos

Clinical Profile-Based Pharmacological Sequencing for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Evandro Tinoco Mesquita, Eduardo Thadeu de Oliveira Correia, Letícia Mara dos Santos Barbeta

.....página 72

Ponto de Vista - Viewpoint

Repensando a Definição de Insuficiência Cardíaca Baseada em Fração de Ejeção: Reflexões com Impacto na Terapêutica

Rethinking the Definition of Heart Failure Based on Ejection Fraction: Reflections with Impact on Therapy

Marcelo Iorio Garcia

.....página 76

Artigo de Revisão - Review Article

Tratamento da Insuficiência Cardíaca Baseada em Níveis de Peptídeos Natriuréticos: Uma Questão ainda não Resolvida?

Treatment of Heart Failure Based on Natriuretic Peptide Levels: A Question That Has Yet to be Solved?

Carlos Eduardo Lucena Montenegro, Taciana Queiroz Medeiros Gomes, Ana Carla Alves de Souza Lyra, Joyce Santana do Nascimento, Luana do Amaral Dias

.....página 80

Artigo de Revisão - Review Article

Diuréticos no Tratamento da Insuficiência Cardíaca

Diuretics in Treatment of Heart Failure

Luís Seguro e Leudo Xavier

.....página 86

Artigo de Revisão - Review Article

O Uso do Diurético no Paciente com Insuficiência Cardíaca Ambulatorial Estável – Posso Suspendê-lo?

Diuretics In Stable Outpatients with Mild Heart Failure – May I Discontinue Them?

Aline Coletto Jaccottet, Diether Villegas Calle, Marciane Maria Rover, Roberto Tofani Sant'Anna

.....página 94

Artigo de Revisão - Review Article

Prevenção Primária Farmacológica de Cardiotoxicidade por Quimioterápicos: Qual a Melhor Abordagem?

Pharmacological Primary Prevention of Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy: What is the Best Approach?

Mônica Samuel Avila, Deborah de Sá Pereira Belfort, Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

.....página 99

Artigo de Revisão - Review Article

Tratamento Farmacológico do Paciente com Insuficiência Cardíaca Avançada: Recomendações e Desafios

Pharmacological Treatment in Patients with Advanced Heart Failure: Recommendations and Challenges

Fernanda Scussel

.....página 108

Relato de Caso - Case Report

Sobreposição de Etiologias em Paciente Jovem com Miocardite Grave: Relato de Caso

Overlapping Etiologies in a Young Patient with Severe Myocarditis: A Case Report

Thaís Martins de Oliveira, Fernando Luis Scolari, Fabiano de Oliveira Poswar, Francine Hehn de Oliveira, Ricardo Stein, Lívia Adams Goldraich

.....página 116

Relato de Caso - Case Report

Miopericardite Aguda Sintomática após Vacina da Pfizer contra COVID-19

Symptomatic Acute Myopericarditis after Pfizer Vaccine against COVID-19

Ivana Tabalipa Giublin, Camila Hartmann, Otavio Celeste Mangili, Afonso Akio Shiozaki, Lídia Ana Zytynski Moura

.....página 120

Relato de Caso - Case Report

Implementação do Uso Domiciliar de Inotrópico Intravenoso Contínuo como Terapia Paliativa em Paciente com Insuficiência Cardíaca Avançada no Sistema Único de Saúde: Relato de Caso

Implementation of Home Use of Continuous Intravenous Inotrope as Palliative Therapy for a Patient with Advanced Heart Failure within the Brazilian Unified Health System: a Case Report

Ana Paula Chedid Mendes, Laura C. T. Hastenteufel, Rita Zambonato, Letícia Orlandin, Priscilla F. Saldanha, Patrícia Bieger, Janayna R. B. Quadros, Cristina J. Dobler, Lucia Miranda, Nadine O. Clausell, Lívia Adams Goldraich

.....página 123



ABC

Heart Failure & Cardiomyopathy

Editor-Chefe

Lídia Zytynski Moura

Coeditores

Fabiana G. Marcondes-Braga
José Albuquerque de Figueiredo Neto
Evandro Tinoco Mesquita

Editores Associados

Epidemiologia/Comorbidades/

Geriatría

Odilson Marcos Silvestre
Miguel Morita Fernandes-Silva

Insuficiência Cardíaca Aguda e Suporte Circulatório no Agudo

Mucio Tavares de Oliveira Junior

Qualidade Assistencial e Desfechos

Sabrina Bernadez-Pereira

Transplante Cardíaco e Assistência Ventricular

Fernando Bacal

Cirurgia na Insuficiência Cardíaca

Alexandre Siciliano Colafranceschi

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Luiz Claudio Danzmann

Arritmia, Procedimentos Invasivos e Estimulação Cardíaca

Leandro Ioschpe Zimmerman

Exercício, Reabilitação e Teste Cardiopulmonar

Renata Castro

Cardiomiopatias

Marcus Vinícius Simões

Cardiogenética

Marcelo Imbroinise Bittencourt

Imagem Cardíaca Molecular

Claudio Tinoco Mesquita

Ressonância e Tomografia Cardíaca

Otávio Rizzi Coelho Filho

Ecocardiografia e Ultrassonografia na Insuficiência Cardíaca

Marcelo Iorio Garcia

Insuficiência Cardíaca Translacional

Luís Eduardo Rohde

Cardiomiopatia Chagásica

Salvador Rassi

Pericardiopatia

Fábio Fernandes

Cardiologia Digital

Germano Emílio Conceição Souza

Doenças Raras

Sandra Marques e Silva

Biomarcadores

Humberto Villacorta Junior

Hipertensão Pulmonar

Marcelo Luiz da Silva Bandeira

Insuficiência Cardíaca na Criança e Adolescente

Estela Azeka

Cardio-oncologia

Wolney de Andrade Martins

Atenção Multidisciplinar em Insuficiência Cardíaca

Eneida Rejane Rabelo da Silva

Design em Estudos Clínicos

Jefferson Luis Vieira

Cuidados Integrados em Insuficiência Cardíaca

Silvia Marinho Martins Alves

Conselho Editorial

André Rodrigues Durães – Hospital Geral Roberto Santos, Salvador, BA – Brasil

Andréia Biolo – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barreto – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dirceu Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Edimar Alcides Bocchi – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fábio Fernandes – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Fernando Antibas Atik – Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF – Brasil

João Manoel Rossi Neto – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil

Luís Beck-da-Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Marcelo Westerlund Montera – Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Maria da Consolação Vieira Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Renato Delascio Lopes – Duke University, Durham – EUA

Ricardo Mourilhe-Rocha – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Silvia Moreira Ayub Ferreira – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Cardiomiopatias

Eugenio Cingolani – Cedars-Sinai Medical Center, Smidt Heart Institute, Los Angeles – EUA

María Ines Sosa Liprandi – Sanatorio Güemes, Buenos Aires – Argentina

Representantes da Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) no Conselho de Insuficiência Cardíaca

Jose Luis Barisani – Instituto Cardiovascular Adventista, Buenos Aires – Argentina

Juan Esteban Gomez-Mesa – Fundación Valle del Lili Hospital Universitario, Cali – Colômbia

Conselho Administrativo – Mandato 2022 (Sociedade Brasileira de Cardiologia)

Região Norte/Nordeste

Nivaldo Menezes Figueiras Filho (BA)
Sérgio Tavares Montenegro (PE)

Região Leste

Denilson Campos de Albuquerque (RJ)
Andréa Araujo Brandão (RJ) – Vice-presidente do Conselho Administrativo

Região Paulista

Celso Amodeo (SP)
João Fernando Monteiro Ferreira (SP) – Presidente do Conselho Administrativo

Região Central

Carlos Eduardo de Souza Miranda (MG)
Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza (GO)

Região Sul

Paulo Ricardo Avancini Caramori (RS)
Gerson Luiz Bredt Júnior (PR)

Editor do ABC Cardiol (2022-2025)

Carlos Eduardo Rochitte

Editor do IJCS (2022-2025)

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Pedro Henrique Oliveira de Albuquerque

SBC/BA – Joberto Pinheiro Sena

SBC/DF – Fausto Stauffer Junqueira de Souza

SBC/ES – Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich

SBC/GO – Humberto Graner Moreira

SBC/MA – Francisco de Assis Amorim de Aguiar Filho

SBC/MG – Antônio Fernandino de Castro Bahia Neto

SBC/MS – Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior

SBC/NNE – José Albuquerque de Figueiredo Neto

SBC/PB – Guilherme Veras Mascena

SBC/PE – Carlos Japhet Da Matta Albuquerque

SBC/PI – Jônatas Melo Neto

SBC/PR – Olímpio R. França Neto

SOCERJ – Ronaldo de Souza Leão Lima

SBC/RN – Antônio Amorim de Araújo Filho

SOCERGS – Fábio Cañellas Moreira

SOCESP – Ieda Biscegli Jatene

Departamentos e Grupos de Estudo

SBC/DA – Marcelo Heitor Vieira Assad

SBC/DCC – Bruno Caramelli

SBC/DCC/CP – Cristiane Nunes Martins

SBC/DCM – Maria Cristina Costa de Almeida

SBC/DECAGE – José Carlos da Costa Zanon

SBC/DEIC – Mucio Tavares de Oliveira Junior

SBC/DEMCA – Álvaro Avezum Junior

SBC/DERC – Ricardo Quental Coutinho

SBC/DFCVR – Elmiro Santos Resende

SBC/DHA – Lucélia Batista Neves Cunha Magalhães

SBC/DIC – André Luiz Cerqueira de Almeida

SBCCV – João Carlos Ferreira Leal

SOBRAC – Fatima Dumas Cintra
SBHCl – Ricardo Alves da Costa

DCC/GECIP – Marcelo Luiz da Silva Bandeira

DCC/GECOP – Maria Verônica Câmara dos Santos

DCC/GEPREVA – Isabel Cristina Britto Guimarães

DCC/GAPO – Luciana Savoy Fornari

DCC/GEAT – Carlos Vicente Serrano Junior

DCC/GECETI – João Luiz Fernandes Petriz

DCC/GEDORAC – Sandra Marques e Silva

DCC/GEECG – Nelson Samesima

DCC/GERTC – Adriano Camargo de Castro Carneiro

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DEIC/GEMIC – Marcus Vinicius Simões

DEIC/GETAC – Silvia Moreira Ayub Ferreira

DERC/GECESP – Marconi Gomes da Silva

DERC/GEEN – Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira

DERC/GERCPM – Pablo Marino Corrêa Nascimento

ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

Volume 2, Nº 1, Janeiro/Fevereiro/Março 2022



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

<http://abccardiol.org/>

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500
e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e
Comunicação Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC - Departamento Interno de Design

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)".

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço: www.arquivosonline.com.br.

Nova Definição Universal de Insuficiência Cardíaca: Uma Nova Visão na Abordagem do Paciente com IC

New Universal Definition of Heart Failure: A New Vision for Treatment

Evandro Tinoco Mesquita,^{1,2,3,4} Ana Paula Chedid,^{3,5} Lidia Ana Zytynski Moura⁶

Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC),¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Sociedade Interamericana de Cardiologia (SIAC),² México

Universidade Federal Fluminense,³ Niterói, RJ – Brasil

Instituto Cardiovascular CHN/DASA e PROCEPI,⁴ Niterói, RJ – Brasil

Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,⁶ Curitiba, PR – Brasil

Em março de 2021, foi publicada, pioneira e simultaneamente no *Journal of Cardiac Failure* e no *European Journal of Heart Failure*, uma nova definição universal e classificação para a insuficiência cardíaca (IC).¹ Esse documento foi elaborado pelas Sociedades Europeia, Norte-Americana e Japonesa de IC e apoiado pelas Sociedades Canadense, Indiana, Chinesa, Australiana e Neozelandesa de IC. Os objetivos da publicação foram fornecer uma **definição** universal, simples e abrangente, que pudesse garantir uma padronização nas pesquisas clínicas, diretrizes, assistência e frente aos pacientes e formadores de políticas públicas. Além disso, também objetiva propor uma **classificação** revisada e baseada na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) a fim de guiar a terapia de acordo com a categoria da IC e, por fim, revisar os **estágios** da IC, visando ao prognóstico e com ênfase na prevenção.

A IC tem sido definida nos livros-texto de Cardiologia como uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue adequadamente para atender às demandas metabólicas do organismo. Esse perfil fisiopatológico, porém, é encontrado somente nos estágios avançados da IC. As definições são diferentes entre as diretrizes de diversas Sociedades e divergem dos livros-texto, trazendo o conceito de sintomas e sinais associados a anormalidades hemodinâmicas e neuro-hormonais, que não são simples e facilmente mensuráveis.

A nova definição é abrangente e permite unificar e facilitar o reconhecimento da IC, incorporando não somente sinais e sintomas, mas também marcadores objetivos de disfunção e congestão. De acordo com a nova definição, a IC é uma síndrome clínica com sinais e sintomas causados por uma anormalidade cardíaca funcional ou estrutural, corroborada por elevação dos peptídeos

natriuréticos (PNs) e/ou evidência de congestão pulmonar ou sistêmica (Figura 1). Os sinais e sintomas citados no documento foram expandidos e divididos em típicos e atípicos. Além disso, foram incorporados, pela primeira vez, valores de corte para PNs, assim como uma lista de situações que poderiam influenciar seu valor. Esse foi um ponto importante, pois são biomarcadores com alto poder de aceitar ou rejeitar a síndrome e trazem objetividade e facilidade para diagnóstico.

A nova classificação de acordo com a FEVE permite a construção de um fenótipo que orienta o tratamento. Destaca-se a substituição do termo “mid-range” por “fração de ejeção (FE) levemente reduzida”, uma vez que os dados atualmente disponíveis evidenciam benefício do bloqueio neuro-hormonal nesse grupo de pacientes, semelhante aos resultados em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER).² Outro ponto importante, ao qual a nova definição chama atenção, é a trajetória da FEVE: pacientes com ICFER podem melhorar a FEVE com o manejo otimizado; assim como pode ocorrer declínio acelerado da FE, sinalizando a necessidade de intensificação da terapia.

- **IC com FE reduzida:** IC com FEVE $\leq 40\%$.
- **IC com FE levemente reduzida:** IC com FEVE 41-49%.
- **IC com FE preservada:** IC com FEVE $\geq 50\%$.
- **IC com FE melhorada:** IC com FEVE basal $\leq 40\%$, com aumento de 10 pontos FEVE basal e FEVE $\geq 40\%$.

Além disso, outro aspecto importante foi a revisão dos estágios da IC: risco para IC (estágio A); pré-IC (estágio B); IC (estágio C); e IC avançada (estágio D) (Figura 2). As denominações para pacientes assintomáticos, em risco e pré-IC terão um poder maior de convencimento sobre a gravidade da doença, reforçando a prevenção e adesão à terapia, semelhante ao que acontece com o conceito de pré-malignidade. Vale ressaltar também a adição de elevação dos biomarcadores (PNs ou troponina para aqueles expostos a agentes cardiotoxícos) como alternativa à alteração funcional ou estrutural no estágio B.

Algo inovador e também importante é a terminologia para compreensão da trajetória clínica do paciente: **IC piorada** (deterioração dos sinais e sintomas apesar da progressão na terapia, requerendo hospitalização ou terapia avançada e venosa); **IC persistente** (ausência de melhora

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Saúde Pública; Medicina da Família; Cardiomiopatias.

Correspondência: Evandro Tinoco Mesquita •

Hospital Universitário Antônio Pedro

R. Marquês de Paraná, 303. CEP: 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil.

E-mail: etmesquita@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220001>

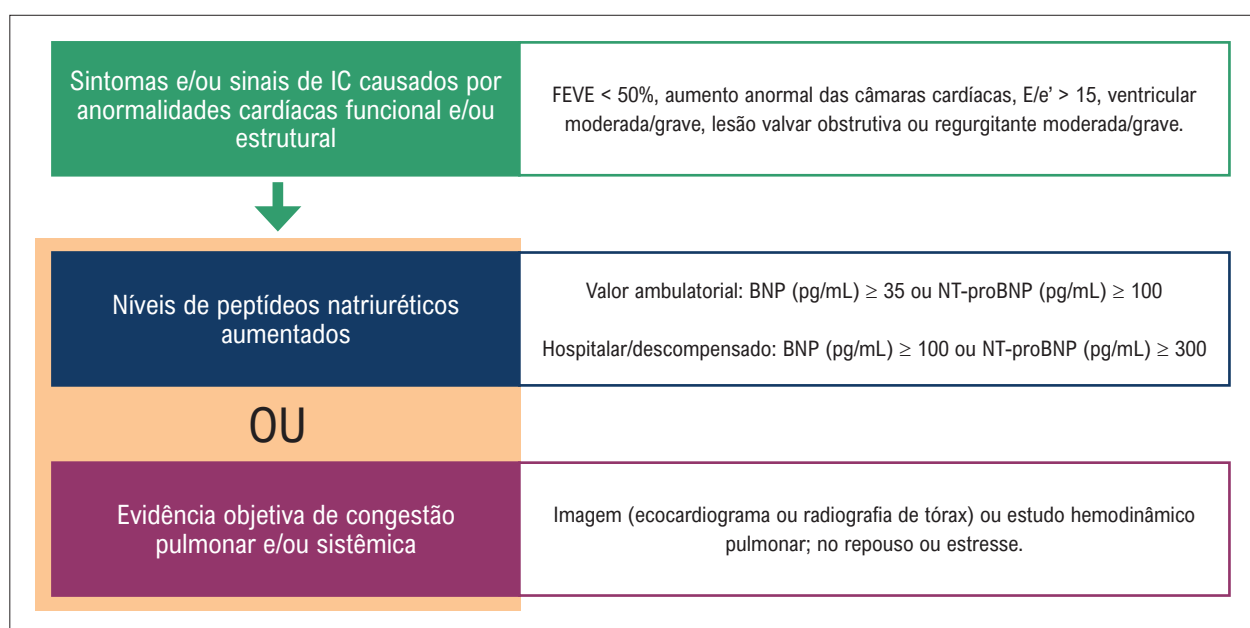


Figura 1 – Nova definição universal de IC. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; E/e': razão entre a velocidade diastólica E do fluxo mitral e a velocidade diastólica e' do anel mitral; BNP: peptídeo natriurético tipo B; NT-proBNP: porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B. (modificado da referência 1).

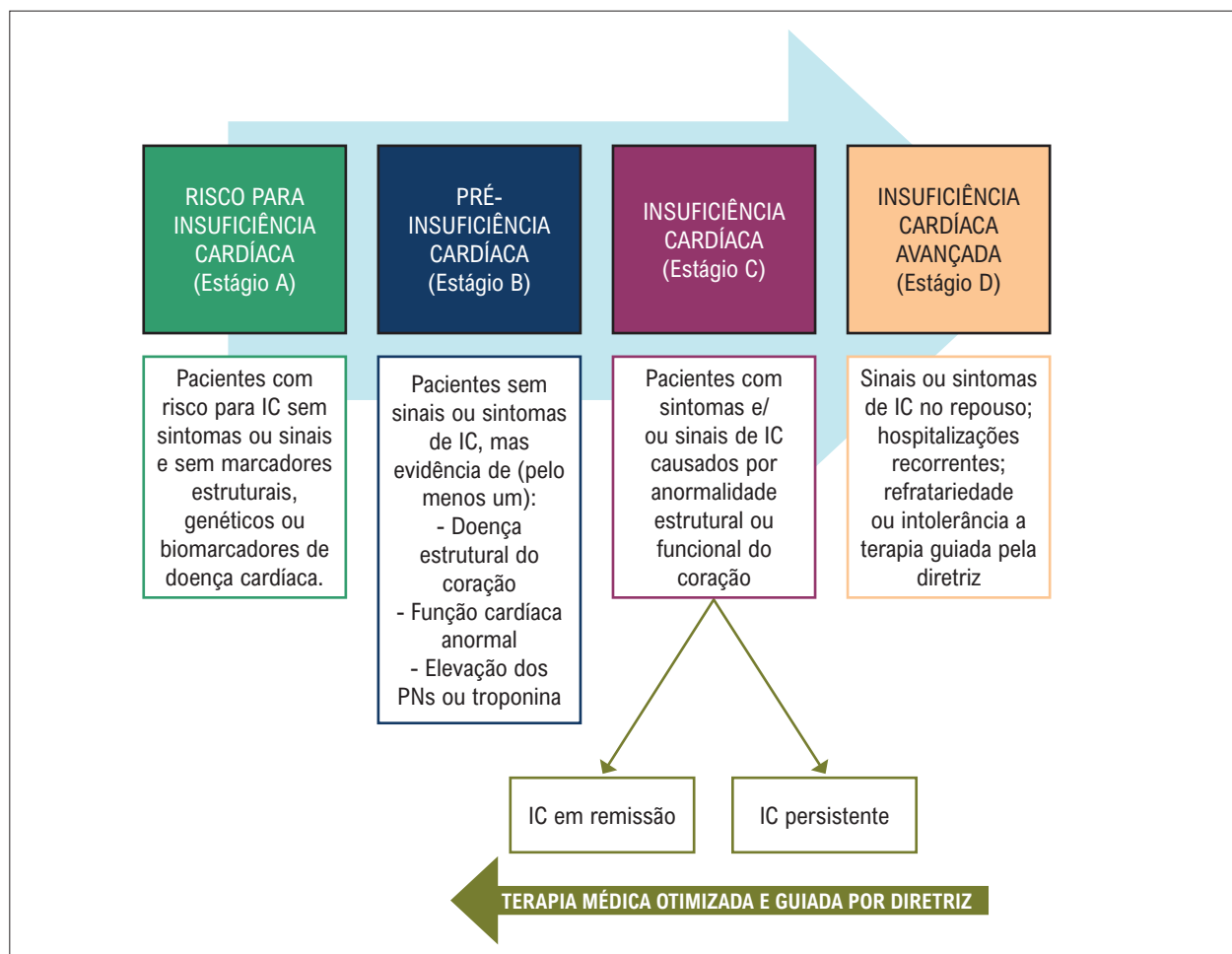


Figura 2 – Estágios no desenvolvimento e progressão da IC. IC: insuficiência cardíaca; PNs: peptídeos natriuréticos. (modificado da referência 1).

dos sintomas); e **IC em remissão** (resolução dos sinais e sintomas acompanhada de resolução de anormalidades cardíacas prévias). Resultados do estudo TRED-HF revelaram que 40% dos pacientes com cardiomiopatia dilatada que tiveram reversão do remodelamento e melhora dos sintomas com o tratamento ao suspenderem o esquema terapêutico apresentaram recidiva, o que sugere remissão, e não recuperação.³ Outra substituição de destaque é “IC estável” por “IC persistente”, importante para a compreensão do

conceito terapia tempo sensível, evitando, portanto, a inércia terapêutica (Figura 2).

A nova definição é, na nossa visão, um marco histórico e importante para padronizar o diagnóstico, compreender a trajetória e facilitar a comunicação entre aqueles que vivenciam a IC no dia a dia. O Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) identifica essa como uma nova abordagem que será progressivamente incorporada na assistência, pesquisa e na mensagem ao público leigo (Figura 3).



Figura 3 – Carlos Chagas - Dia do alerta.

Referências

1. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
2. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
3. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients with Recovered Dilated Cardiomyopathy (TRED-HF): An Open-Label, Pilot, Randomised Trial. *Lancet.* 2019;393(10166):61-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Farmacocinética, Mecanismo de Ação e Efeitos Adversos dos Principais Fármacos Utilizados no Tratamento da IC: Uma Visão Prática para o Cardiologista Clínico

Pharmacokinetics, Mechanism of Action, and Adverse Effects of the Main Drugs Used to Treat Heart Failure: A Practical Overview for the Clinical Cardiologist

Viviane Melo e Silva de Figueiredo,¹ João Vitor Soares Santos,² Bruna Costa de Albuquerque Bogéa,¹ Amanda Gomes de Oliveira,¹ José Albuquerque de Figueiredo Neto¹

Universidade Federal do Maranhão,¹ São Luís, MA – Brasil

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA),² Caxias, MA – Brasil

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Mecanismo de ação

Dentro da fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC), o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), especialmente a angiotensina II, tem papel crucial como perpetuador do remodelamento cardíaco, tanto em relação à estrutura cardíaca gerando proliferação celular de miócitos e fibroblastos quanto em relação à pré-carga (devido à retenção de sódio e ao aumento do volume intravascular circulante) e à resistência vascular periférica, já que promovem vasoconstricção direta e aumento da descarga simpática.¹

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), como o próprio nome da classe já diz, agem inibindo a enzima conversora de angiotensina I em II e bloqueando os efeitos descritos anteriormente. Como efeito adicional dessa classe, a enzima conversora de angiotensina (ECA) atua em diversos substratos, inclusive inativando a bradicinina e outros peptídeos vasodilatadores. Quando bloqueamos tal inativação, temos o efeito adicional na redução de pós-carga.²

Farmacocinética

Os IECAs possuem biodisponibilidade na forma de fármaco ou de pró-fármaco, a depender da droga a ser escolhida. No geral, possuem metabolização hepática, porém disfunções neste órgão não geram alterações significativas na ativação dos IECAs.² No entanto, alterações de depuração de creatinina podem ser impeditivos para o uso, já que eles são excretados por essa via e podem contribuir com a perpetuação da disfunção renal.¹

O enalapril, principal representante deste grupo usado no tratamento de IC, possui como metabólito ativo o enalaprilato,

que atinge sua concentração máxima de 3 a 4 horas após a administração, tendo meia-vida plasmática em torno de 11 horas. A dose máxima preconizada deste medicamento é de 40 mg ao dia, sendo recomendado início gradual e aumento conforme tolerância do paciente tanto em relação a sintomas de hipotensão quanto a possível piora da função renal.¹⁻⁵

Efeitos adversos

Os principais efeitos a serem considerados são hipercalemia, alergias, tosse e angioedema. Estes dois últimos estão relacionados ao aumento de bradicininas e outras prostaglandinas. Tais drogas são contraindicadas em gestantes devido à possibilidade de indução de lesão renal no feto e, por isso, devem ser evitadas também em mulheres em idade fértil.³

Bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA)

Mecanismo de ação

Tendo por base o que foi descrito anteriormente sobre o papel da angiotensina II no remodelamento cardíaco, os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAs) agem bloqueando esse efeito no receptor AT1, diferentemente dos IECAs, que agem na produção desse peptídeo. A conversão de angiotensina I em II segue seu ciclo normal, ou seja, há um nível sérico elevado de angiotensina II, porém os receptores AT1 estarão bloqueados.¹ Vale ressaltar que existe ainda o receptor AT2 não bloqueado pelos BRAs, sendo esse um dos pontos que permite um grau de preferência dos IECAs em relação a este grupo. Levando em consideração que a ECA age normalmente nos pacientes que fazem uso desses fármacos, a inativação da bradicinina e de outros peptídeos vasodilatadores permanece ocorrendo, o que traz a este grupo menor poder vasodilatador e também menor efeito colateral relacionado.²

Farmacocinética

Esta classe também pode se apresentar na forma de fármaco ou pró-fármaco, absorvido e ativado através do trato gastrointestinal e da depuração renal, podendo precipitar piora da função renal.² A losartana, representante deste grupo, possui metabólito ativo com meia-vida de 3 a 4 h², com dose inicial de 50 mg ao dia, objetivando a dose máxima diária de 150 mg³.

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Revisão; Farmacologia; Visão Prática

Correspondência: José Albuquerque de Figueiredo Neto •
Avenida dos Holandeses, 2, Ed. Iate Classic, apt.1202. Ponta D'areia,
CEP 65077-357, São Luís, MA – Brasil
E-mail: jafneto@terra.com.br
Artigo recebido em 21/01/2022, revisado em 01/02/2022,
aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220002>

Efeitos adversos

Os BRAs possuem efeitos adversos semelhantes aos dos IECAs, com exceção da tosse e angioedema, já que, como foi descrito anteriormente, os BRAs não têm efeito no metabolismo das bradicininas.⁶

Aspectos práticos na utilização de IECAs e BRAs:³

- A intolerância aos IECAs é definida como a presença de tosse persistente e debilitante (que ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos casos) ou a ocorrência de angioedema (achado incomum; < 1%). O uso de BRAs é uma alternativa nesses casos. A taxa de outros efeitos adversos, como hipotensão, hipercalemia ou disfunção renal, é semelhante entre IECAs e BRAs. Nos casos de hipercalemia persistente e recorrente e/ou perda de função renal com IECAs/BRAs, a terapia vasodilatadora alternativa deve ser considerada (em geral, associação de nitrato e hidralazina).

- Devido ao risco de piora da função renal, hipercalemia e hipotensão arterial, os IECAs/BRAs devem ser introduzidos em doses baixas (especialmente nos pacientes com pressão arterial limítrofe) e titulação progressiva, até atingir as doses-alvo, que garantem os benefícios documentados nos grandes estudos clínicos multicêntricos.

- Aceita-se aumento de até 50% da creatinina basal, valor absoluto de até 3 mg/dL ou depuração da creatinina estimado > 25 mL/min/m², sem necessitar reduzir a dose dos fármacos (IECA ou BRA). Nesses casos, é recomendável estreita vigilância da função renal e dos níveis de potássio. Se o potássio ultrapassar os valores de 5,5 mEq/L, a creatinina ultrapassar os valores de 3,5 mg/dL ou depuração estiver < 20 mL/min/m², deve ser considerada a suspensão do IECA ou do BRA.

- Não se deve administrar a combinação IECA e BRA em pacientes em uso de antagonistas de aldosterona pelo risco de efeitos colaterais, em especial de hipercalemia.

Inibidores das neprilisinases e dos receptores de angiotensina (sacubitril/valsartana):

Mecanismo de ação

Ainda dentro da fisiopatologia da IC, temos que destacar o efeito dos peptídeos natriuréticos – cerebral, atrial e tipo C –, que são hormônios endógenos capazes de estimular natriurese, vasodilatação e diurese. Os peptídeos natriuréticos cerebral e atrial são os de maior efeito dentro dos vários fatores determinantes da IC, sendo liberados mediante estiramento dos músculos ventriculares e atriais, respectivamente. Além disso, eles podem ainda reduzir os efeitos da angiotensina II, contribuindo com o bloqueio do SRAA. Esses peptídeos possuem meia-vida curta e são metabolizados em níveis renal, hepático e pulmonar pela endopeptidase neutra ou neprilisina.^{4,5} O uso isolado desses fármacos não gerou impacto em relação à morbimortalidade dos pacientes portadores de IC; no entanto, a associação do sacubitril (inibidor da neprilisina via oral) com a valsartana (BRA) promoveu redução de internação, melhora da qualidade de vida e redução da mortalidade dos pacientes com IC maior

que o IECA, antes tido como primeira linha de tratamento segundo o estudo PARADIGM-HF.^{7,8}

Farmacocinética

O sacubitril é um pró-fármaco metabolizado em nível hepático e excretado por via renal assim como a valsartana, por isso também deve ser evitado em pacientes com alterações de depuração de creatinina.⁵ O tratamento com esse fármaco deve ser otimizado de forma paulatina, observando quais medicamentos o paciente fazia uso anteriormente (IECA ou BRA) para minimizar os efeitos colaterais e interação com eles. A dose inicial é de 24/26 mg³ ou 49/51 mg⁶ duas vezes ao dia a depender da referência seguida, progredindo até a dose máxima de 97/103 mg duas vezes ao dia.

Efeitos adversos

Fora os efeitos adversos já conhecidos da valsartana (BRAs em geral), há ainda a hipersensibilidade ao sacubitril. Pacientes com pressão arterial limítrofe tendem a apresentar mais episódios de hipotensão em uso do sacubitril/valsartana. Vale destacar aqui que, se o paciente fazia uso anterior de IECA, deve aguardar 36 h sem medicamentos para introduzir sacubitril/valsartana devido ao risco de angioedema. Quando em uso prévio de algum BRA, não há necessidade de tal pausa no tratamento.^{4,5}

Aspectos práticos:

- Verifique a função renal e eletrólitos.⁹
- Tolerabilidade da droga, efeitos colaterais e monitoramento laboratorial com uso de inibidores da neprilisina e receptores da angiotensina (INRAS) são semelhantes aos dos IECAs ou BRAs, já citados anteriormente.⁹
- Acompanhe os valores séricos de ureia, creatinina e potássio após 1 a 2 semanas do início da terapia, bem como das titulações.⁹
- Se o paciente estava em uso de IECA e resolve-se trocar por INRA, é preciso aguardar 36 h sem uso de IECA para começar o sacubitril/valsartana. Esse período de wash out serve para diminuir o risco de angioedema, e nenhum período é necessário para trocar de um BRA para INRA.¹⁰

Betabloqueadores

Os betabloqueadores (BB) são fármacos de primeira linha no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), pois determinam benefícios clínicos na mortalidade global, na morte por IC e na morte súbita, além de melhorarem sintomas e reduzirem taxas de re-hospitalizações por IC.¹¹⁻¹⁴ Entre as opções, aqueles que mostraram resultados consistentes foram o bisoprolol,¹¹ o succinato de metoprolol¹² e o carvedilol.¹³ Além desses, o nebivolol foi testado em pacientes com IC, acima de 70 anos, e reduziu o desfecho clínico primário (mortalidade total e hospitalização cardiovascular), porém não apresentou impacto estatisticamente significativo em mortalidade total isoladamente.¹⁵ (Quadro 01)

Artigo de Revisão

Quadro 1 – Recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2018.³

Bisoprolol, carvedilol e succinato de metoprolol para disfunção de VE sintomática para reduzir morbidade e mortalidade. Classe/Nível de Evidência (NE): I/A

Nebivolol para disfunção de VE sintomática em pacientes > 70 anos. Classe/NE: IIB/B

VE: ventrículo esquerdo.

O remodelamento reverso, o aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a consequente melhora dos sintomas de IC ocorrem apenas algumas semanas ou meses após a introdução do BB. É importante iniciar o tratamento com doses baixas, com aumento progressivo a cada 2 semanas, conforme tolerabilidade (monitorando bradicardia e piora dos sintomas de IC). Caso haja acentuação dos sintomas, o ajuste de diuréticos e vasodilatadores deve ser tentado antes de se reduzir ou suspender a dose dos BB. Os BB são indicados também em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo (VE) assintomática e no controle de frequência ventricular em pacientes com ICFer e fibrilação atrial (FA) crônica.^{3,16}

Mecanismo de ação e farmacocinética

Como as catecolaminas exercem ações cronotrópicas e inotrópicas positivas, os antagonistas dos receptores fazem o oposto, diminuindo a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio. Quando a estimulação tônica dos receptores é baixa, esse efeito é correspondentemente modesto. Entretanto, quando o sistema nervoso simpático é ativado, como durante o exercício ou o estresse, os antagonistas dos receptores atenuam a elevação esperada na frequência cardíaca.²

Todos os BB disponíveis clinicamente são antagonistas competitivos. Os BB não seletivos bloqueiam os receptores β_1 e β_2 , mas os cardiosseletivos têm predileção pelo β_1 . Alguns dos fármacos antagonistas β_1 seletivos com uso clínico na IC são metoprolol, bisoprolol e nebivolol. Eles possuem apresentação via oral e boa biodisponibilidade; o metoprolol e o bisoprolol têm tempo de meia-vida de 3 a 4 horas; já o nebivolol, de 10 a 30 horas.^{2,17}

Esses fármacos antagonizam os receptores β_1 em doses de 50 a 100 vezes menores do que as necessárias para bloquear os receptores β_2 . Essa cardiosseletividade é significativa nas doses baixas e perdida nas doses elevadas^{2,17}. Nesse contexto, pacientes com IC e algum grau de pneumopatia, incluindo os asmáticos, podem usar BB, contudo são preferíveis aqueles com maior seletividade β_1 (como bisoprolol e nebivolol).^{3,7}

Em relação ao carvedilol, este é um BB não seletivo, que antagoniza, além dos receptores β_1 , os receptores α_1 , os quais, quando bloqueados, produzem vasodilatação periférica, reduzindo a pressão arterial. Esse fármaco também tem boa aceitação via oral, e seu tempo de meia-vida plasmática é de 7 a 10 horas.^{2,13}

Efeitos adversos

No sistema cardiovascular, a bradicardia é a resposta normal ao bloqueio β ; contudo, em pacientes com defeito de condução atrioventricular, parcial ou completa, os antagonistas

β podem causar bradiarritmias. Cautela particular deve ser dada aos pacientes que estão sob tratamento com outros fármacos, como verapamil ou antiarrítmicos, que podem impedir a função do nó sinoatrial e a adequada condução atrioventricular.⁷ Na presença de bloqueios atrioventriculares, deve-se, primeiramente, reduzir ou suspender outros fármacos que atuem no nodo atrioventricular, como digoxina e amiodarona.³

Na função pulmonar, o principal efeito adverso é causado pelo bloqueio dos receptores β_2 , na musculatura lisa brônquica. Isso pode ser particularmente perigoso em pacientes com doença broncoespástica.²

Aspectos práticos

- Os resultados benéficos dos BB podem se tornar aparentes apenas após vários meses de uso e, em alguns pacientes, ocorrer tardiamente (após 12 meses).³
- Alguns pacientes podem, no início do tratamento com BB, referir piora funcional discreta, mas devem ser encorajados a manter o uso da medicação.³
- A maioria dos pacientes com ICFer, particularmente aqueles em classe funcional menos avançada, podem ser tratados com BB por médicos não especialistas em IC.³
- Pacientes em classes funcionais mais avançadas devem ser reavaliados com visitas mais frequentes quando os BB são iniciados, podendo ter benefício de avaliação por especialista em IC.³
- Pacientes com pneumopatia – e mesmo os asmáticos – podem ser tratados com BB, dando-se preferência para aqueles com maior seletividade β_1 (como bisoprolol e nebivolol).^{3,7}
- Na presença de bloqueios atrioventriculares, deve-se, primeiramente, reduzir ou suspender outros fármacos que atuem no nodo atrioventricular, como digoxina e amiodarona.³
- Pode ocorrer retenção transitória de fluidos com o início ou aumento da titulação de BB, o que pode exigir avaliação da dosagem de diuréticos.³

Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

Os efeitos biológicos da aldosterona repercutem de forma significativa na fisiopatologia da IC, sendo de extrema importância a redução desse mineralocorticoide no tratamento dessa condição.¹⁸

Esses medicamentos estão indicados, na IC, para disfunção de VE sintomática, nas classes funcionais II a IV da New York Heart Association (NYHA), associados à terapêutica padrão com IECA ou BRA e BB,³ com nível de evidência máximo (I-A).

A eplerenona, que tem uma ação mais seletiva, não está disponível no mercado brasileiro, mas seus resultados podem ser extrapolados para a espironolactona.¹⁹

Mecanismo de ação e farmacocinética

A aldosterona, quando ligada aos receptores mineralocorticoides (MR), localizados na porção final do túbulo distal e no ducto coletor, induz a síntese de proteínas induzidas pela aldosterona (AIP), cujas consequências biológicas são a retenção de sódio e água, além da excreção de K^+ e H^+ .²

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM – espironolactona e eplerenona) inibem competitivamente a ligação da aldosterona aos MR e não são capazes de induzir a formação das AIP, bloqueando, assim, o efeito da aldosterona no organismo, o que melhora a função endotelial e a biodisponibilidade do óxido nítrico, com possíveis efeitos antiateroscleróticos, além de ter demonstrado uma redução da fibrose miocárdica.²⁰

Efeitos adversos

Por serem diuréticas e poupadoras de potássio, essas drogas podem ter efeitos colaterais como hipotensão, desidratação e hiponatremia, além da hipercalemia, sendo necessário o acompanhamento da calemia bem como o monitoramento regular de função renal.¹⁹ Assim, elas devem ser evitadas em pacientes com $> 2,5$ mg/dL ou hipercalemia. A espironolactona possui, ainda, uma ação antiandrogênica e inibidora da esteroidogênese, podendo levar à ginecomastia e perda da libido,²⁰ o que não é tão comum na eplerenona, por ser mais seletiva.

Aspectos práticos

- Cheque a função renal e os eletrólitos (particularmente o K^+), especialmente após início/aumento da dose.⁹
- Considere a titulação da dose após 4 a 8 semanas.
- Se $K^+ > 5,5$ mmol/L ou creatinina $> 2,5$ mg/dL e taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 mL/min/1,73 m², reduza a dose pela metade e monitore os exames de sangue.⁹
- Se $K^+ > 6,0$ mmol/L ou creatinina $> 3,5$ mg/dL e TFG < 20 mL/min/1,73 m², interrompa o ARM imediatamente e procure especialista.⁹

Inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose

Recentemente, grandes avanços ocorreram em relação aos medicamentos antidiabéticos e para risco cardiovascular. Com isso, surgiu uma nova via de tratamento da ICFeR, diferente do bloqueio convencional do sistema: os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (iSGLT2).¹ Esses fármacos, inicialmente, demonstraram segurança cardiovascular em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com efeitos benéficos, como redução de eventos cardiovasculares, de mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC, utilizando a empagliflozina.² Posteriormente, em outros estudos, verificou-se benefício da classe se estendendo a canagliflozina,³ dapagliflozina, empagliflozina, inclusive em pacientes não diabéticos,^{4,5} e, por último, sotagliflozina (não disponível no Brasil).⁶ (Quadro 2)

Mecanismo de ação e farmacocinética

Os mecanismos subjacentes à proteção cardiovascular e os efeitos renais dos iSGLT2 em pacientes com e sem DM2 ainda não são totalmente compreendidos, sendo que vários mecanismos foram propostos.²⁰ Esses novos fármacos agem inibindo a reabsorção tubular renal de glicose, por meio da inibição dos receptores de SGLT2, presentes no túbulo contorcido proximal (TCP), promovendo glicosúria. A redução da glicemia também está relacionada com natriurese, diurese osmótica, perda modesta de peso, aumento do hematócrito e redução da pressão arterial. Os efeitos hemodinâmicos logo sobrevivem, pois, com melhora da função endotelial e vasodilatação, ocorre redução também a melhora de pré-carga e pós-carga, bem como da fibrose cardíaca.²¹

Essas drogas mostraram ter alta afinidade para SGLT2, baixa afinidade para SGLT1 (o que garante melhor tolerabilidade), boa biodisponibilidade via oral e tempo de meia-vida prolongado, permitindo a administração de dose oral uma vez ao dia. Além disso, a sua metabolização não apresenta metabólitos ativos; logo, também apresenta um perfil limitado de interações medicamentosas. Por último, não foram observadas alterações clinicamente relevantes na farmacocinética dessas drogas em pacientes com DM2, insuficiência renal ou insuficiência hepática leve/moderada.²²

Quadro 2 – Recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021 para uso de iSGLT2 no tratamento da ICFeR.³

Dapagliflozina ou empagliflozina estão indicadas em pacientes com ICFeR sintomáticos diabéticos ou não, já com fosse máxima otimizada de BB, antagonista da aldosterona, IECA/BRA ou INRA para reduzir desfechos cardiovasculares e progressão da disfunção renal. Classe/Nível de Evidência (NE): I/A

Canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina estão indicadas para prevenção de hospitalização por IC em pacientes com DM2 e que apresentam fatores de risco cardiovasculares para aterosclerose ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida. Classe/NE: I/A

Dapagliflozina ou empagliflozina estão indicadas como medicação antidiabética inicial, associadas ou não à metformina em pacientes com ICFeR. Classe/NE: I/A

Dapagliflozina ou empagliflozina estão indicadas em pacientes com ICFeR para prevenção da redução da função renal em pacientes com e sem diabetes, com TGF > 20 mL/min/1,73 m². Classe/NE: IIa/A

BB: betabloqueadores; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina; DM2: diabetes melito 2; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; INRA: inibidor da neprilina e receptores de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose; TGF: taxa de filtração glomerular.

Artigo de Revisão

Efeitos adversos

Os iSGLT2, no geral, apresentam bom perfil de tolerabilidade e não estão associados com muitos efeitos adversos, além de haver pouca chance de desenvolver hipoglicemia, apesar da glicosúria.¹⁰ A glicosúria aumenta o risco de infecções do trato geniturinário, especialmente de infecções genitais (aumento de 4% em relação ao placebo), e de infecções do trato urinário (aumento de 1% em relação ao placebo).²² Contudo, é válido destacar que, em geral, são infecções sem gravidade e que podem ser manejadas facilmente apenas com antibioticoterapia.²²⁻²⁴ Por último, uma preocupação observada que ainda carece de comprovação em ensaios clínicos e precisa ser investigada mais intensamente é de uma tendência potencialmente perturbadora para um aumento da incidência de câncer de mama e bexiga.^{22,25}

Aspectos práticos

- Verifique a função renal ao iniciar a terapia e a monitore regularmente. Sabe-se que a TFG diminui ligeiramente após o início da terapia, mas os iSGLT2 parecem conferir renoproteção.⁹

- Monitore a glicemia regularmente, principalmente quando o paciente é diabético. Considere a modificação de outras drogas diabéticas.⁹

Nitrato e Hidralazina

Mecanismo de ação

A associação hidralazina e nitrato possui efeitos vasodilatadores arteriais e venosos. Essa combinação tem a capacidade de diminuir a pré e a pós-carga, reduzir a tensão das paredes atrial e ventricular esquerda e melhorar a FEVE, além de induzir remodelamento reverso, já tendo demonstrado efeitos favoráveis na função ventricular esquerda e mortalidade associada à IC.²⁶ Além disso, a associação mantém um equilíbrio entre óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio (ROS), importante para a manutenção da saúde cardiovascular.³ O estudo V-HeFT I (*Veterans Administration Cooperative Study*)²⁷ comprovou esses efeitos benéficos, com redução da mortalidade em comparação ao placebo, mas a associação não superou o benefício dos IECA, como foi posteriormente demonstrado no estudo V-HeFT II.²⁸

Contudo, conforme o estudo A-HeFT (*African-American Heart Failure Trial*), a hidralazina e o nitrato demonstraram benefícios adicionais consideráveis em pacientes autodeclarados negros, em classe funcional III-IV da NYHA, já em tratamento clínico padrão, com redução de 33% da taxa de hospitalização e 43% da mortalidade total.²⁹

Farmacocinética

No estudo A-HeFT, a dose inicial, disponível como uma dose fixa, foi de 37,5 mg da hidralazina e 20 mg do dinitrato de isossorbida, via oral, três vezes ao dia, com a dose máxima de 75 mg e 40 mg, três vezes ao dia, de acordo com tolerância e efeitos colaterais. No Brasil, não há dose fixa disponível, sendo sugerida a dose inicial de hidralazina de 25 mg associada

a 10 mg de nitrato, três vezes ao dia, sendo aumentada progressivamente até 100 mg por dia de hidralazina e 40 mg por dia de nitrato, também três vezes ao dia, ou até a dose máxima tolerada.²¹

Efeitos colaterais

Quanto aos efeitos colaterais, os mais comuns do nitrato estão relacionados à vasodilatação: hipotensão ortostática, taquicardia e cefaleia pulsátil. Os efeitos colaterais mais frequentes da hidralazina são cefaleia, náuseas, anorexia, palpitações, sudorese e rubor. Quando em doses mais altas, há uma pequena chance de desenvolvimento de síndrome semelhante ao lúpus eritematoso.¹

Aspectos práticos

- A introdução dos vasodilatadores pode ser indicada para pacientes que apresentam piora da função renal e/ou hipercalemia com uso de IECA/BRAs, que não evoluem bem na vigência do tratamento medicamentoso otimizado ou que se documenta persistência de sinais de resistência periférica elevada.³

- Os nitratos sozinhos podem ser úteis para aliviar ortopneia, dispneia paroxística noturna, dispneia aos esforços ou angina em pacientes, mas seu uso contínuo está associado ao desenvolvimento de tolerância.¹⁰

Ivabradina

Em 1987, o Framingham Study mostrou que a frequência cardíaca (FC) ao longo de 30 anos de acompanhamento foi associada a todas as causas de mortalidade cardiovascular e coronariana.³⁰ Uma revisão de literatura apontou que a FC elevada está associada a um pior prognóstico em IC e pode ser considerada um alvo do tratamento.³¹

Mecanismo de ação

A ivabradina pode entrar como arsenal terapêutico da IC, uma vez que gera cronotropismo negativo ao inibir a atividade do marca-passo no nó sinoatrial pelo bloqueio seletivo da corrente If. Porém, não afeta a contratilidade do miocárdio, a repolarização ventricular ou a condução intracardíaca.¹

O estudo SHIFT mostrou que a ivabradina, quando adicionada em pacientes com ritmo sinusal, com FC ≥ 70 bpm e FEVE $\leq 35\%$ e ainda sintomáticos, apesar do tratamento medicamentoso usual, foi associada a redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, mas não a mortalidade cardiovascular ou por todas as causas.³²

Farmacocinética

A dose inicial recomendada é de 5 mg duas vezes ao dia. Em pacientes nos quais existe a preocupação de que a redução da FC possa resultar em comprometimento hemodinâmico ou que tenham defeitos de condução, a dose inicial pode ser de 2,5 mg duas vezes ao dia. A dose deve ser ajustada a cada 2 semanas com o objetivo de atingir uma FC de 50-60 bpm com uma dose máxima de 7,5 mg duas vezes ao dia.³³

O impacto da insuficiência renal na farmacocinética da ivabradina é mínimo, pois ela é metabolizada principalmente pelo citocromo p450 (CYP3A4) no fígado e no trato gastrointestinal.^{34,35} A concentração plasmática atinge o pico em aproximadamente 1 h em jejum, e a ingestão de alimentos pode atrasar esse pico em 1 h. Foi demonstrado que a insuficiência hepática leve pode aumentar os níveis de ivabradina em até 20%,³⁶ sendo contraindicada em insuficiência hepática grave.³²

Efeitos adversos

Os efeitos colaterais mais comuns relatados com ivabradina na prática clínica são bradicardia, FA e fosfenos.³⁷ No estudo SHIFT, 5% dos pacientes apresentaram bradicardia sintomática, e o fármaco foi associado a pequeno aumento na incidência de FA. Por isso, deve-se repensar o uso em pacientes que apresentam FA paroxística.³² Embora não se considere que prolonga o intervalo QT, a ivabradina foi associada a *torsades de pointes* em modelos experimentais e em associação com outros medicamentos,³⁹⁻⁴² devendo-se ter cautela quando usado em conjunto com medicamentos que prolongam o intervalo QT. A ivabradina não deve ser usada durante gravidez.

Aspectos práticos:⁹

- Monitore a FC, a pressão arterial e o estado clínico.
- Comece com uma dose inicial de 5 mg duas vezes ao dia.
- A dose diária pode ser aumentada, diminuída ou interrompida, dependendo da FC em repouso do paciente. Se a FC em repouso estiver entre 50 e 60 batimentos por minuto, a dose atual deve ser mantida.
- Titular as doses a cada 2 semanas, se possível, objetivando a dose-alvo ou então a dose mais alta tolerada, com base na FC em repouso.
- O tratamento deve ser reduzido ou interrompido se a FC em repouso diminuir persistentemente abaixo de 50 bpm ou se ocorrerem sintomas de bradicardia.
- Se um paciente desenvolver FA persistente/contínua durante a terapia com ivabradina, a droga deve ser interrompida.
- Os fenômenos visuais são geralmente transitórios e desaparecem durante os primeiros meses de tratamento com ivabradina e não estão associados a disfunção retiniana grave. No entanto, se resultarem em desconforto ao paciente, a descontinuação da ivabradina deve ser considerada.
- Em caso de intolerância à lactose ou galactose (componente do comprimido de ivabradina), se ocorrerem sintomas, pode ser necessário interromper o medicamento.

Digoxina

O estudo DIG randomizou 6.800 pacientes com ICFe para receberem digoxina ou placebo e mostrou que a droga não reduz a mortalidade, mas diminui as hospitalizações por IC.⁴¹ Consequentemente, as diretrizes recomendam que a digoxina seja considerada um adjuvante na terapia otimizada em pacientes sintomáticos com ICFe. Se o paciente estiver em ritmo sinusal, utiliza-se preferencialmente a ivabradina, porém,

se estiver em FA, somente a digoxina pode ser utilizada,^{3,33} embora exista controvérsia considerável sobre a segurança do uso da digoxina em pacientes com FA.⁴³

Mecanismo de ação

A digoxina é um glicosídeo cardíaco que pertence à classe dos digitálicos. Ela tem dois mecanismos de ação. A inibição da bomba Na-K ATPase induz um aumento no sódio intracelular, seguido de uma relativa redução da expulsão de cálcio do sarcômero, causando um aumento na contratilidade cardíaca. O outro mecanismo engloba a inibição do nó atrioventricular (NAV). A elevação dos níveis de cálcio leva ao prolongamento da fase 4 e fase 0 do potencial de ação cardíaco, aumentando, assim, o período refratário do NAV. Além disso, a droga estimula o sistema nervoso parassimpático, diminuindo a condução elétrica no NAV e a FC.^{1,44}

Farmacocinética

Todos os glicosídeos cardíacos são amplamente distribuídos para os tecidos, inclusive para o sistema nervoso central (SNC). Quase dois terços da digoxina são excretados inalterados pelos rins. Sua depuração renal é proporcional à depuração da creatinina, com meia-vida de 36 a 40 horas nos pacientes com função renal normal (Tabela 1).^{1,44} É necessário ajuste de dose na deficiência da função renal. Corticosteroides e diuréticos causam depleção de potássio e aumentam a toxicidade da digoxina.^{45,46}

Efeitos adversos

A toxicidade da digoxina é clinicamente relevante, pois pode levar a arritmias cardíacas fatais.⁴⁷ Análise *post-hoc* de um ensaio clínico sugere que níveis séricos acima de 1,2 ng/mL estão associados com risco aumentado de morte em pacientes com FA.⁴⁸ No entanto, a toxicidade pode ocorrer em níveis mais baixos no contexto de outros fatores de risco, como baixo peso corporal, idade avançada, diminuição da função renal e hipocalcemia.^{49,50}

A incidência de efeitos colaterais é estimada em até 20%, dos quais cerca de 50% relacionam-se com sintomas cardíacos (como arritmias e bloqueio atrioventricular de 1º grau), 25% consistem de sintomas do trato gastrointestinal (anorexia, náusea, vômito) e o restante são manifestações do SNC (dor de cabeça, mal-estar, fadiga, desorientação) e outros efeitos colaterais. A digoxina é contraindicada nas seguintes condições: infarto agudo do miocárdio, hipersensibilidade ao medicamento, fibrilação ventricular, miocardite, hipomagnesemia, hipocalcemia e síndrome de Wolf-Parkinson-White.⁵⁰ O uso de digoxina parece ser seguro na gestação.³

Aspectos práticos:¹⁰

- Em pacientes recebendo digoxina, o potássio sérico e a creatinina devem ser medidos quando houver aumento de dose da digoxina ou introdução de medicamentos que possam causar interações, haja vista o risco de toxicidade com a digoxina.

Artigo de Revisão

- Pacientes com alteração da função renal, idosos, com baixo peso corporal e mulheres estão em risco aumentado de toxicidade pela digoxina e requerem monitoramento mais frequente.

- Níveis de digoxina de rotina não são necessários para avaliar a toxicidade da digoxina e não devem ser usados para orientar a terapia crônica.

Diuréticos na insuficiência cardíaca

A maioria dos pacientes com ICFe necessita de um diurético para controlar os sintomas de congestão, principalmente se estiver agudamente descompensada.⁵¹ Os diuréticos de alça (especialmente a furosemida) são os agentes preferidos, embora o uso de tiazídicos em pacientes com pouca resposta a doses crescentes de diurético de alça tem sido recomendado em estudos observacionais e ensaios de pequeno porte.⁵² (Quadro 3) Os principais efeitos adversos dos diuréticos são depleção de volume e/ou de eletrólitos, além de que a diurese excessiva pode predispor à hipotensão e à lesão renal aguda. Alguns pacientes podem se beneficiar de um regime de ajuste diurético, no qual eles registram seu peso corporal diariamente, e a dosagem é ajustada se o peso aumentar ou diminuir além de um intervalo específico.⁷

No entanto, é importante destacar que esses diuréticos são drogas sintomáticas, considerando que nenhum ensaio clínico randomizado demonstrou aumento de sobrevida com seu uso em pacientes com IC crônica ambulatorial.³ Além disso, estudos observacionais têm demonstrado potenciais efeitos deletérios do uso crônico e continuado dos diuréticos sobre o SRAA,^{54,55} sugerindo associação com piores desfechos clínicos. Por isso, recomenda-se sempre o uso da menor dose terapêutica necessária com o uso continuado de diuréticos.⁵³ (Tabela 2)

Diuréticos de alça

Comparados com todas as outras classes de diuréticos, esses fármacos apresentam a maior eficácia na mobilização de Na^+ e Cl^- do organismo. Eles produzem abundante quantidade de urina, porque agem no ramo ascendente espesso da alça de Henle, local no qual, comparativamente aos outros sítios do néfron, ocorre a maior taxa de reabsorção. A furosemida é a mais usada do grupo.^{2,17} O ácido etacrínico apresenta uma curva dose-resposta mais íngreme do que a furosemida, mas apresenta mais efeitos adversos do que os observados com os outros diuréticos de alça, e, por isso, seu uso é limitado. A bumetanida é muito mais potente que a furosemida.

Mecanismo de ação

Esses fármacos inibem a atividade do cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle – por isso, são chamados de diuréticos de alça. Esse é o mecanismo mais eficaz em promover diurese, sendo responsável pela reabsorção de 25 a 30% do NaCl filtrado. Por exemplo, embora o TCP reabsorva cerca de 65% do Na^+ filtrado, os diuréticos que atuam apenas nesse túbulo possuem eficácia limitada porque o ramo ascendente espesso reabsorve grande parte do material rejeitado. Além disso, aqueles que atuam predominantemente em locais após o ramo ascendente espesso (como no túbulo contorcido distal [TCD] e túbulo coletor) apresentam eficácia limitada, haja vista que apenas uma menor porcentagem da carga de Na^+ filtrado alcança esses locais mais distantes.^{2,17}

Farmacocinética

Aproximadamente 65% da furosemida é excretada inalterada na urina, e o restante é conjugado com ácido glicurônico nos rins. Dessa forma, em pacientes com doença

Tabela 1 – Dosagem Recomendada

Dose recomendada da digoxina de acordo com a TFG (ml/min/1,73m ²)	
TFG ml/min/1,73m ²	Dose mg/dia
>90	0,25
60 a 90	0,125
30 a 60	0,125 em dias alternados
<30	Não usar

Fonte: adaptado de DiDomenico et al.⁵¹

Quadro 3 – Recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2018.³

Diuréticos de alça para controle de congestão. Classe/Nível de Evidência (NE): I/C
Diurético tiazídico associado ao diurético de alça para controle de congestão persistente, apesar de terapêutica otimizada e incrementos na dose de diurético de alça. Classe/NE: I/B ⁵³
Início de diuréticos na ICFe assintomática. Classe/NE: III/C

ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Tabela 2 – Diuréticos mais frequentemente utilizados na insuficiência cardíaca descompensada. Fonte: Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, 2018

Medicamento	Via	Intervalo	Dose mínima	Dose máxima
Diuréticos de alça				
Furosemida	EV/VO	4/4 h-6/6 h Variável	20 mg 40 mg	240 mg 240 mg
Bumetanida	EV	6/6 h	0,5-2 mg	10 mg
Tiazídicos				
Hidroclorotiazida	VO	12/12 h - 24/24 h	25 mg	100 mg
Clortalidona	VO	12/12 h - 24/24 h	12,5 mg	50 mg
Indapamida	VO	24/24 h	2,5 mg	5 mg

EV: endovenosa; VO: via oral.

renal e sem doença hepática, a meia-vida de eliminação da furosemida é prolongada. Em contraste, a bumetanida e a torasemida apresentam significativo metabolismo hepático, de modo que as suas meias-vidas podem ser prolongadas na presença de doença hepática.^{2,17,56} (Tabela 3)

A disponibilidade oral média da furosemida é de aproximadamente 60%, e a resposta natriurética é rápida, com pico de ação em 20 a 30 minutos e com duração de 4 a 6 horas.⁵⁷ A torasemida e a bumetanida apresentam tempo de meia-vida e duração relativamente semelhantes; no entanto, elas são mais potentes e têm uma maior biodisponibilidade (entre 60 a 80%).⁵⁸ Como uma classe, os diuréticos de alça possuem meia-vida de eliminação curta e não estão disponíveis preparações para liberação prolongada. Por conta disso, para que sejam mantidos em concentrações adequadas no lúmen tubular, é necessário que os intervalos entre as administrações do medicamento sejam curtos.⁷

Efeitos adversos

Os diuréticos de alça atuam rapidamente e produzem mudanças na composição da urina, aumentando o volume que é excretado. Em relação aos eletrólitos, esses fármacos espoliam bastante Na^+ , Ca^{+2} e K^+ , podendo espoliar também Mg^{+2} , especialmente em idosos. Principalmente no caso da hiponatremia, a consequência de ter menos Na^+ chegando ao TCD e ao túbulo coletor, em última análise, pode desencadear uma alcalose metabólica hipoclorêmica e hipocalêmica.⁵⁷

Além disso, outro clássico efeito adverso associado a essa classe é a ototoxicidade (em geral reversível). Ela surge como zumbido, comprometimento da audição, surdez, vertigem e sensação de ouvido entupido. Comumente, está mais relacionada no caso de administração intravenosa dessa classe de fármacos ou então no caso de associação com outros medicamentos capazes de fazer isso, como aminoglicosídeos.^{2,17}

Vale destacar que os diuréticos de alça também podem interferir na homeostase de outros metabólitos, por exemplo, o ácido úrico (com hiperuricemia, podendo provocar gota em alguns casos), a glicose (com hiperglicemia)

e o colesterol (com aumento dos níveis plasmáticos, especialmente de LDL).^{2,56}

Pessoas com hipersensibilidade às sulfonamidas têm contraindicação ao uso dos diuréticos de alça derivados destas. Além disso, algumas medicações podem interferir na sua eficácia, como o caso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).²

Tiazídicos

Mecanismo de ação

Os derivados tiazídicos aumentam a diurese atuando principalmente no TCD, diminuindo a reabsorção de Na^+ através da inibição de um cotransportador Na^+/Cl^- na membrana luminal dos túbulos.^{2,17,56}

Esse aumento do débito urinário tem como consequência também o aumento da excreção urinária de alguns outros elementos, entre eles o K^+ e o Mg^{+2} , especialmente nos idosos. O motivo para a hipocalcemia é o fato de que os inibidores do cotransportador Na^+/Cl^- promovem um filtrado mais concentrado em Na^+ e consequentemente aumentam a excreção urinária de K^+ , graças ao mecanismo de troca que ocorre no túbulo coletor (discutido na seção sobre os antagonistas do mineralocorticoides). Já a hipomagnesemia é um efeito que particularmente acompanha a população idosa, pois a administração desses fármacos causa magnesiúria através de um mecanismo pouco compreendido.¹⁷

Em relação aos eletrólitos que são poupados, o Ca^{+2} tem sua excreção diminuída, porque a administração crônica dos tiazídicos promove uma depleção de volume que exige uma reabsorção proximal mais intensa, mas também pelo próprio efeito da classe em aumentar a reabsorção deste cátion no TCD.

Farmacocinética

Em relação à farmacocinética dos diuréticos tiazídicos, é importante destacar que pode ser muito variável, a depender do fármaco em questão (Tabela 4), mas, de forma

Artigo de Revisão

Tabela 3 – Inibidores do cotransportador Na⁺-K⁺-2Cl⁻ (diuréticos de alça)

Fármaco	Potência relativa	Disponibilidade oral	Meia-vida (horas)	Via de eliminação
Furosemida	1	~60%	~1,5 h	~65% R ~35% M ^a
Bumetanida	40	~80%	~0,8 h	~62% R ~38% M

^a Para furosemida, o metabolismo acontece principalmente nos rins. R: excreção renal do fármaco intacto; M: metabolismo.

Tabela 4 – Inibidores do cotransportador Na⁺/Cl⁻ (tiazídicos e semelhantes)

Fármaco	Potência relativa	Disponibilidade oral	Meia-vida (horas)	Via de eliminação
Hidroclorotiazida	1	~70%	~2,5 h	R
Clortalidona	1	~65%	~47h	~65% R ~10% B ~25% U
Indapamida	20	~93%	~14h	M

R: excreção renal do fármaco intacto; M: metabolismo; B: excreção do fármaco intacto na bile; U: via de eliminação desconhecida.

geral, a excreção máxima da carga de Na⁺ é apenas 5%, porque cerca de 90% da carga de Na⁺ filtrada é reabsorvida antes de alcançar o TCD. A hidroclorotiazida, uma das principais representante da classe, apresenta absorção intestinal de 65%, ligação proteica plasmática de 40% e meia-vida de eliminação de aproximadamente 10 horas, sendo 95% da dose eliminados inalterados por via urinária. A duração da ação da hidroclorotiazida é de 18-24 horas. A absorção intestinal dessa droga pode estar diminuída em pacientes com IC. A ação natriurética dos tiazídicos diminui rapidamente quando a TFG for menor que 30 mL/minuto, e essas drogas se tornam inefetivas quando a TFG estiver abaixo de 10 mL/minuto.^{2,17,58}

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais graves dos tiazídicos estão relacionados com anormalidades do equilíbrio de fluido e eletrólitos. Esses efeitos adversos incluem depleção do volume extracelular, hipotensão, hipopotassemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalose metabólica e hipomagnesemia.⁵⁶ Esses diuréticos também mostram que podem interferir no metabolismo de outros compostos, explicando o surgimento de hiperuricemia, hiperglicemia e hiperlipemia.^{2,17}

A hipopotassemia pode estar relacionada à redução da secreção de insulina, e isso explica as alterações no metabolismo da glicose, como o aumento da sua tolerância. Portanto, o controle do diabetes pode ser prejudicado durante a terapia. Além disso, os tiazídicos podem causar aumento de 5 a 15% na concentração sérica de colesterol, bem como aumento de lipoproteínas séricas de baixa densidade.^{2,17}

Raramente os diuréticos tiazídicos provocam distúrbios do SNC (por exemplo, vertigem, parestesias, xantopsia e fraqueza), do trato gastrointestinal (por exemplo, anorexia, náuseas, vômitos, câibras, diarreia, constipação, colecistite

e pancreatite), hematológicas (por exemplo, discrasias sanguíneas) e dermatológicas (por exemplo, fotossensibilidade e exantemas).²

Os diuréticos tiazídicos são contraindicados a pessoas hipersensíveis às sulfonamidas. Em relação às interações medicamentosas, eles podem reduzir os efeitos dos anticoagulantes, agentes uricosúricos usados para tratar gota, sulfonilureias e insulina e podem aumentar os efeitos dos anestésicos, diazóxido, glicosídeos, digitálicos, lítio, diuréticos de alça e vitamina D.

A efetividade dos diuréticos tiazídicos pode ser reduzida por AINEs, inibidores não seletivos ou seletivos da COX-2. A anfotericina B e os corticosteroides aumentam o risco de hipopotassemia induzida por esses diuréticos. Uma interação medicamentosa potencialmente letal ocorre entre os diuréticos tiazídicos e a quinidina, pois o prolongamento do intervalo QT causado pela quinidina pode levar ao desenvolvimento de *torsades de pointes* (uma taquicardia ventricular polimórfica).²

Aspectos práticos (diuréticos de alça e tiazídicos)

- Verifique a função renal e os eletrólitos, particularmente naqueles pacientes em uso combinado de diuréticos de alça e tiazídicos.

- Inicie com uma dose baixa, mas ajuste uma dose eficaz para alcançar uma diurese satisfatória, com redução de peso corporal entre 0,75 a 1,0 kg/dia.⁹

- O ajuste de dose deve ser de acordo com sintomas e/ou sinais de congestão, pressão arterial e função renal, objetivando sempre a menor dose possível para manter a euvolemia – o “peso seco” do paciente.⁹

- Lembre-se de que a diurese excessiva é mais perigosa do que o edema em si, pelo risco de hipovolemia e hipocalemia principalmente.⁹

- Acompanhe os valores séricos de ureia, creatinina e K⁺ entre 1 a 2 semanas após o início e após qualquer aumento na dose.⁹

Contribuição dos autores

Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Figueiredo VMS, Santos JVS, Bogéa BCA, Oliveira AG, Figueiredo Neto JA; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Figueiredo Neto JA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Katzung BG, Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica. Porto Alegre: AMGH; 2017.
2. Brunton, LI, Chabner BA, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12th ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
3. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
4. Colucci WS, Gottlieb SS, Yeon SB. Overview of the Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Adults. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.
5. Meyer TE. Initial Pharmacologic Therapy of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Adults. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
6. Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis JB. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: A Review. Curr Hypertens Rep. 2018;20(7):55. doi: 10.1007/s11906-018-0859-x.
7. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. JAMA. 2020;324(5):488-504. doi: 10.1001/jama.2020.10262.
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
10. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. Can J Cardiol. 2017;33(11):1342-433. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022.
11. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353(9146):9-13.
12. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353(9169):2001-7.
13. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. N Engl J Med. 2001;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
14. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of Carvedilol and Metoprolol on Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised Controlled Trial. Lancet. 2003;362(9377):7-13. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13800-7.
15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized Trial to Determine the Effect of Nebivolol on Mortality and Cardiovascular Hospital Admission in Elderly Patients with Heart Failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26(3):215-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115.
16. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondésert B, et al. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. JACC Heart Fail. 2017;5(2):99-106. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.015.
17. Whalen K, Finkel R, Panavetil TA. Farmacologia Ilustrada. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
18. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System to Clinical State in Congestive Heart Failure. Circulation. 1981;63(3):645-51. doi: 10.1161/01.cir.63.3.645.
19. Jaisser F, Farman N. Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. Pharmacol Rev. 2016;68(1):49-75. doi: 10.1124/pr.115.011106.
20. Figueiredo Neto JA. Insuficiência Cardíaca DEIC – SBC. 1. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022.
21. Leeuw AE, de Boer RA. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition: Cardioprotection by Treating Diabetes-A Translational Viewpoint Explaining its Potential Salutary Effects. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2016;2(4):244-55. doi: 10.1093/ehjcvp/pwv009.
22. Scheen AJ. Evaluating SGLT2 Inhibitors for Type 2 Diabetes: Pharmacokinetic and Toxicological Considerations. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014;10(5):647-63. doi: 10.1517/17425255.2014.873788.
23. Taylor SR, Harris KB. The Clinical Efficacy and Safety of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. Pharmacotherapy. 2013;33(9):984-99. doi: 10.1002/phar.1303.
24. Bailey CJ. Renal Glucose Reabsorption Inhibitors to Treat Diabetes. Trends Pharmacol Sci. 2011;32(2):63-71. doi: 10.1016/j.tips.2010.11.011.
25. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 Inhibition in Diabetes Mellitus: Rationale and Clinical Prospects. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(8):495-502. doi: 10.1038/nrendo.2011.243.

Artigo de Revisão

26. Nyolczas N, Dékány M, Muk B, Szabó B. Combination of Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate in the Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:31-45. doi: 10.1007/5584_2017_112.
27. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52. doi: 10.1056/NEJM198606123142404.
28. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A Comparison of Enalapril with Hydralazine-Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-10. doi: 10.1056/NEJM199108013250502.
29. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934.
30. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart Rate and Cardiovascular Mortality: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(6):1489-94. doi: 10.1016/0002-8703(87)90666-1.
31. Oliva F, Sormani P, Contri R, Campana C, Carubelli V, Cirò A, et al. Heart Rate as a Prognostic Marker and Therapeutic Target in Acute and Chronic Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2018;253:97-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.191.
32. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-Controlled Study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
34. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, Resplandy G, Funck-Brentano C, Jaillon P. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of the Effects of Ivabradine, A Direct Sinus Node Inhibitor, On Heart Rate in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(2):192-203. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90153-9.
35. Fox K, Ford I, Ferrari R. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2435. doi: 10.1056/NEJMc1413158.
36. Bocchi EA, Salemi VMC. Ivabradine for Treatment of Heart Failure. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):393-402. doi: 10.1080/14740338.2019.1612873.
37. Martin RI, Pogorelyova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial Fibrillation Associated with Ivabradine Treatment: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart*. 2014;100(19):1506-10. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305482.
38. Frommeyer G, Weller J, Ellermann C, Leitz P, Kochhäuser S, Lange PS, et al. Ivabradine Aggravates the Proarrhythmic Risk in Experimental Models of Long QT Syndrome. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19(2):129-35. doi: 10.1007/s12012-018-9482-y.
39. Hancox JC, Melgari D, Dempsey CE, Brack KE, Mitcheson J, Ng GA. hERG Potassium Channel Inhibition by Ivabradine May Contribute to QT Prolongation and Risk of Torsades de Pointes. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(4):177-9. doi: 10.1177/2042098615595546.
40. Mittal SR. Slow Junctional Rhythm, QTc Prolongation and Transient Torsades De-Pointes Following Combined Use of Ivabradine, Diltiazem and Ranolazine. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(5):426-7.
41. Cocco G, Jerie P. Torsades de Pointes Induced by the Concomitant Use of Ivabradine and Azithromycin: An Unexpected Dangerous Interaction. *Cardiovasc Toxicol*. 2015;15(1):104-6. doi: 10.1007/s12012-014-9274-y.
42. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
43. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Glud C, Jakobsen JC. Digoxin for Atrial Fibrillation and Atrial Flutter: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomised Clinical Trials. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193924. doi: 10.1371/journal.pone.0193924.
44. Ren Y, Ribas HT, Heath K, Wu S, Ren J, Shriwas P, et al. Na⁺/K⁺-ATPase-Targeted Cytotoxicity of (+)-Digoxin and Several Semisynthetic Derivatives. *J Nat Prod*. 2020;83(3):638-48. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01060.
45. Kau MM, Kan SF, Wang JR, Wang PS, Lau YT, Wang SW. Acute Effects of Digoxin on Plasma Aldosterone and Cortisol in Monkeys. *Metabolism*. 2009;58(1):55-61. doi: 10.1016/j.metabol.2008.08.006.
46. Wang MT, Su CY, Chan AL, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ. Risk of Digoxin Intoxication in Heart Failure Patients Exposed to Digoxin-Diuretic Interactions: A Population-Based Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):258-67. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03687.x.
47. David MNV, Shetty M. Digoxin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556025/>.
48. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-74. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
49. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and Toxicology-A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;79:103400. doi: 10.1016/j.etap.2020.103400.
50. Fu JL, Yu Q, Li MD, Hu CM, Shi G. Deleterious Cardiovascular Effect of Exosome in Digitalis-Treated Decompensated Congestive Heart Failure. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020;34(5):e22462. doi: 10.1002/jbt.22462.
51. DiDomenico RJ, Bress AP, Na-Thalang K, Tsao YY, Groo VL, Deyo KL, et al. Use of a Simplified Nomogram to Individualize Digoxin Dosing versus Standard Dosing Practices in Patients with Heart Failure. *Pharmacotherapy*. 2014;34(11):1121-31. doi: 10.1002/phar.1480.
52. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
53. Dormans TP, Gerlag PG. Combination of High-dose Furosemide and Hydrochlorothiazide in the Treatment of Refractory Congestive Heart Failure. *Eur Heart J*. 1996;17(12):1867-74. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014805.
54. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction Between Loop Diuretic-Associated Mortality and Blood Urea Nitrogen Concentration in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):375-82. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.052.
55. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of Loop Diuretic Dose to Mortality In Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2006;97(12):1759-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.072.
56. Brater DC. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci*. 2000;319(1):38-50. doi: 10.1097/00000441-200001000-00004.
57. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Formiga F. Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014;142 (Suppl 1):36-41. doi: 10.1016/S0025-7753(14)70081-8.
58. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):757-64. doi: 10.2215/CJN.04330418.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Terapia da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida em 2022: Os Pilares Fundamentais

Treatment of Heart Failure with reduced Ejection Fraction in 2022: The Essential Pillars

Marcelly Gimenes Bonatto,^{1,2}  Andressa de Oliveira Coiradas,¹ Lídia Ana Zytynski Moura³ 

Serviço de Insuficiência Cardíaca e Transplante de Coração, Hospital Santa Casa de Curitiba,¹ Curitiba, PR – Brasil

Hospital do Rocio,² Curitiba, PR – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,³ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) sofreu modificações ao longo dos anos com a descoberta de novos sistemas envolvidos na fisiopatologia e, portanto, de novos alvos terapêuticos. Nesse tratamento, algumas classes de medicações se tornaram fundamentais, devendo ser utilizadas em associação com o objetivo de reduzir a alta morbimortalidade da doença; portanto, são consideradas pilares no tratamento de pacientes com ICFER. Essas classes medicamentosas atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina e antagonistas dos receptores mineralocorticoides), no sistema nervoso autônomo (betabloqueadores), no sistema de peptídeos natriuréticos (inibidores de neprilisina e dos receptores de angiotensina) e no cotransportador de sódio-glicose 2 (inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2). O embasamento fisiopatológico e a evidência científica que demonstra o benefício dessas medicações especificamente pelo impacto nos resultados dos ensaios clínicos são sumarizados de forma analítica neste artigo.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que representa um problema de saúde mundial, cada vez mais frequente. Caracteriza-se pela interação entre lesão miocárdica e mecanismos neuro-humorais compensatórios, com consequentes efeitos deletérios à estrutura e ao funcionamento cardíaco a longo prazo.¹ Apesar dos avanços no tratamento, as taxas de hospitalização em 1 ano permanecem em torno de 31,9%, com a mortalidade anual de 7,2%.²

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II; Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose.

Correspondência: Marcelly Gimenes Bonatto •

Av. Silva Jardim 2939, apt 81. CEP 80240-020, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: marcellybonatto@gmail.com

Artigo recebido em 31/01/2022, revisado em 01/02/2022,

aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220003>

O tratamento da doença inicialmente baseou-se em um modelo hemodinâmico, no qual buscava-se aumento da contratilidade miocárdica (inotrópicos e digital) e redução de pré-carga (diuréticos) e pós-carga (vasodilatadores diretos). Apesar de oferecer melhora sintomática aos pacientes, esse modelo de tratamento não reduziu significativamente a progressão e a mortalidade da doença.

Anos mais tarde, com a descoberta dos mecanismos neuro-hormonais envolvidos na fisiopatologia, o entendimento da doença mudou, e o uso da modulação neuro-hormonal como alvo terapêutico trouxe expressiva melhora de morbimortalidade. Nesse período, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), betabloqueadores (BB) e antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) formaram o que chamamos de “terapia tripla”. Em 2014, com a descoberta de sacubitril/valsartana, um novo sistema passou a integrar o tratamento da doença: o sistema de peptídeo natriurético com resultados superiores ao bloqueio isolado do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Recentemente, uma nova classe de medicações, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2), demonstraram efeitos clínicos importantes no tratamento da doença com redução de morbidade, mortalidade e hospitalizações quando associados ao tratamento padrão, formando, portanto, uma “terapia quádrupla” para o tratamento da ICFER (Figura 1).^{1,3}

Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) revelaram que, no período de 2008 a 2019, houve 3.085.359 hospitalizações por IC – correspondendo a um terço do total das hospitalizações cardiovasculares desse intervalo de tempo. Foi observada redução no número de hospitalizações clínicas; porém, os gastos por assistência aos pacientes com IC aumentaram em 32%, considerando a IC responsável pela maior parte dos custos relacionados às hospitalizações clínicas das doenças cardiovasculares.⁴

As propostas terapêuticas descritas neste artigo são consideradas como pilares fundamentais para o tratamento da IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), embasados cientificamente nos estudos mais importantes de ICFER, visando facilitar a aplicabilidade clínica de forma simples e concisa e melhorando o tratamento dos pacientes com esse diagnóstico.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) – IECA, BRA e MRA

O SRAA atua de forma precoce e intensa na ICFER. Na vigência de disfunção ventricular levando à redução de débito cardíaco, ocorre ativação simpática com vasoconstrição periférica e redução da perfusão renal, estimulando a produção de renina

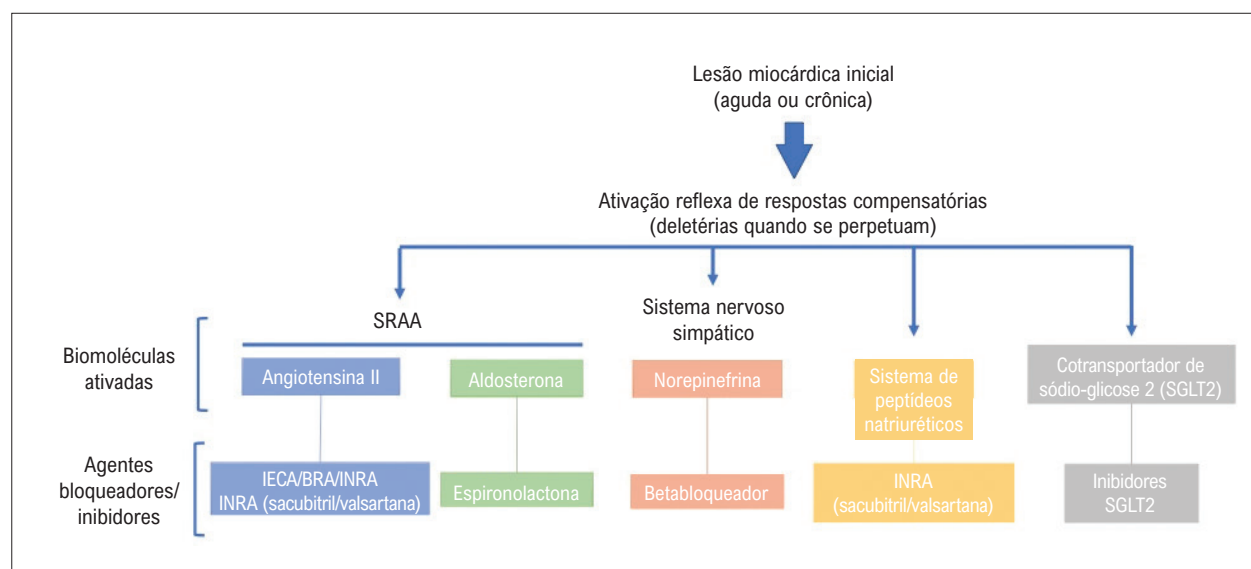


Figura 1 – Os pilares do tratamento da ICFeR. BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina II; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e receptores da angiotensina; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

que metaboliza o angiotensinogênio produzido no fígado em angiotensina I.

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é responsável pela transformação da angiotensina I em angiotensina II. Esta, por sua vez, é um potente vasoconstritor, levando a aumento da pressão arterial, aumento da pós-carga, ativação simpática, taquicardia, vasoconstricção renal com retenção de sal e água com aumento da pré-carga e, assim, restauração do débito cardíaco.

Entretanto, com o tempo, esse estímulo passa de compensatório a deletério, promovendo hipertrofia celular, apoptose e fibrose miocárdica, estimulando, assim, a progressão da doença.

A modulação desse sistema inclui os IECAs, que agem inibindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II, e os BRAs, que agem no bloqueio seletivo do receptor AT1 da angiotensina II. Os BRAs não interferem na degradação de bradicinina, reduzindo um dos efeitos colaterais mais indesejados dos IECAs, que é a tosse.

A ativação da angiotensina II também estimula a liberação de aldosterona pelas glândulas suprarrenais, que promove retenção de sal e água (aumento do volume sanguíneo circulante) e aumento de pressão arterial, respostas que inicialmente são importantes para a restauração do débito cardíaco, mas que, com o passar do tempo, levam a hipervolemia, sintomas de congestão, aumento das pressões de enchimento, lesão celular direta por aumento do estresse oxidativo, depósito de colágeno na matriz extracelular, hipertrofia e fibrose miocárdica e vascular, resultando em progressão do remodelamento cardíaco.

A modulação dos efeitos da aldosterona é realizada através dos antagonistas ARM. No Brasil, o único ARM disponível é a espironolactona, uma droga com ação antimineralocorticoide forte, antiandrogênica moderada e inibidora da esteroidogênese leve. Esse fármaco age inibindo de forma competitiva os canais de troca sódio-potássio dependentes de aldosterona, provocando natriurese com alta concentração de sódio e retenção de potássio.

O uso de ARM na ICFeR é muito importante na redução da mortalidade, morbidade e hospitalização, sendo complementar ao bloqueio do SRAA promovido com IECA ou BRA.⁵⁻⁷

Essas medicações foram testadas em uma série de estudos clínicos que demonstraram sua importância no tratamento da ICFeR com benefícios em redução da morbidade e mortalidade e melhora na qualidade de vida dos pacientes (Tabelas 1, 2 e 3).

Sistema nervoso autônomo (SNA) – betabloqueadores

A ativação do sistema nervoso autônomo (SNA) é uma das primeiras respostas do organismo após a diminuição do débito cardíaco, aumentando a produção e liberação de catecolaminas. Dessa forma, há um aumento da contratilidade, da frequência cardíaca e da vasoconstricção sistêmica e uma diminuição da complacência venosa, mantendo, assim, um débito cardíaco mais adequado. Ocorre, portanto, uma atenuação do sistema parassimpático e uma hiperativação simpática. A longo prazo, a hiperatividade simpática pode aumentar a demanda miocárdica de O₂, predispondo a arritmias ventriculares e ativando vias de sinalização de hipertrofia e apoptose, ligadas ou não ao SRAA, estabelecendo o círculo vicioso de agravamento da IC. A ativação prolongada desse sistema leva à redução de receptores beta-adrenérgicos no coração, reduzindo sua capacidade de cronotropismo. A concentração de norepinefrina é diretamente proporcional à gravidade da disfunção cardíaca e inversamente proporcional à sobrevida. Devido a seu grande papel na fisiopatologia e na progressão da ICFeR, o SNA é um alvo de tratamento da doença.^{5,18,19}

Um dos pilares mais importantes no tratamento da IC, os BB, modificou a história natural da doença, possibilitando redução da mortalidade cardiovascular em 30%,¹⁴ assim como redução da morbidade e remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (VE). Devem ser iniciados em pacientes ao diagnóstico de IC com fração de ejeção reduzida, estáveis e euolêmicos o mais precocemente possível.

Tabela 1 – Principais estudos avaliando uso de IECA na ICFeR

Estudos IECA	CONSENSUS ⁸	SOLVD-Treatment ⁹	SOLVD-Prevention ¹⁰
Ano	1987	1991	1992
Intervenção	Enalapril x placebo	Enalapril x placebo	Enalapril x placebo
Período (seguimento)	1985-1986 (188 dias)	1986-1989 (4,4 meses)	1986-1990 (37,4 meses)
N.º pacientes	253	2.569	2.737
Características da população	IC NYHA IV com cardiomegalia	IC NYHA I-IV FEVE ≤ 35%	IC NYHA I e II FEVE ≤ 35%
Desfecho primário	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas
Resultados	Enalapril mostrou redução de mortalidade total de 40% em 6 meses e 31% em 12 meses em relação ao placebo.	Enalapril mostrou redução de 16% na mortalidade total e 26% em morte ou hospitalização por IC em relação ao placebo.	Enalapril sem diferença em relação ao placebo quanto à mortalidade, porém reduziu em 20% o risco morte ou internação por IC.

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 2 – Principais estudos avaliando uso de BRA na ICFeR

Estudos BRA	ELITE II ¹¹	Val-HeFT ¹²	CHARM- Added ¹³	CHARM- Alternative ¹⁴
Ano	2000	2001	2003	2003
Intervenção	Losartana x captopril	Valsartana x placebo	Candesartana x placebo	Candesartana x placebo
Período (seguimento)	1997-1998 (18,5 meses)	1997-1999 (23 meses)	1999-1999 (41 meses)	1999-2001 (33,7 meses)
N.º pacientes	3.152	5.010	2.548	2.028
Características da população	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% > 60 anos	IC NYHA II-IV FEVE < 40% 93% em uso de IECA	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% Todos os pacientes em uso de IECA	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% Nenhum paciente em uso de IECA
Desfecho primário	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte cardiovascular e hospitalização por IC	Morte cardiovascular e hospitalização por IC
Resultados	Não houve diferenças significativas na mortalidade por todas as causas ou morte súbita entre os dois grupos de tratamento.	Redução de 18% no desfecho combinado (morte, parada cardíaca com ressuscitação, hospitalização por IC e necessidade de inotrópico ou vasodilatadores EV) e melhoria de qualidade de vida em relação ao placebo, especialmente no subgrupo sem uso de IECA ou betabloqueadores.	A adição de Candesartana reduziu em 15% a ocorrência do desfecho primário em relação ao placebo, em pacientes com ICFeR já em uso de IECA.	Candesartana reduziu em 23% a ocorrência do desfecho primário em relação ao placebo.

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; EV: endovenoso; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

Os estudos que avaliaram os efeitos dessa terapêutica nos pacientes com IC com fração reduzida podem ser consultados na Tabela 4.

Sistema peptídeos natriuréticos (SPN) – INRA

Os peptídeos natriuréticos (PN) são biomarcadores produzidos pelos átrios e ventrículos quando há estresse da parede ventricular e estiramento das fibras miocárdicas. Os PN, em especial o tipo B (BNP), possuem um conjunto

complexo de efeitos, afetando os rins, vasos, coração, funções endócrinas, crescimento celular e remodelamento cardíaco. No sistema renal, induzem aumento da filtração glomerular e diminuição da reabsorção tubular de sódio e água, protegendo o rim e aumentando a natriurese. No sistema cardiovascular, promovem a vasodilatação e, através da regulação local da síntese de colágeno, possuem efeitos antirremodelamento, com redução da hipertrofia celular e fibrose. Desse modo, agem de maneira a antagonizar os

Artigo de Revisão

Tabela 3 – Principais estudos avaliando uso de ARM na ICFeR

Estudos ARM	RALES ¹⁵	EPHESUS ¹⁶	EMPHASIS-HF ¹⁷
Ano	1999	2003	2010
Intervenção	Espironolactona x Placebo	Eplerenone x placebo	Eplerenone x placebo
Período(seguimento)	1995-1996 (2 anos)	1999-2001 (1 ano e 4 meses)	2006-2010 (21 meses)
N.º pacientes	1.663	6.642	2.737
Características da população	IC NYHA III ou IV FEVE ≤ 35%	IAM recente (3-14 dias) FEVE ≤ 40% Sintomas de IC ou DM	IC NYHA II FEVE ≤ 30%
Desfecho primário	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte cardiovascular e hospitalização por IC
Resultados	Espironolactona foi superior ao placebo, reduzindo o desfecho primário em 30%, mortes cardiovasculares em 31% e hospitalização por causa cardiovascular em 30%.	Eplerenone foi superior ao placebo, reduzindo o desfecho primário em 15%. Houve redução de 21% de morte súbita por causas cardíacas no grupo eplerenone.	Eplerenone foi superior ao placebo, reduzindo o desfecho primário em 34%. Reduziu também mortalidade total e morte súbita.

ARM: antagonista do receptor de mineralocorticoide; DM: diabetes melito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 4 – Principais estudos avaliando uso de betabloqueadores na ICFeR e seus efeitos nesta população

Estudos betabloqueadores	US CARVEDILOL ²⁰	CIBIS II ²¹	MERIT-HF ²²	COPERNICUS ²³	SENIOR ²⁴
Ano	1996	1999	1999	2001	2005
Intervenção	Carvedilol x placebo	Bisoprolol x placebo	Succinato de metoprolol x placebo	Carvedilol x placebo	Nebivololol x placebo
Período (seguimento)	1993-1995 (12 meses)	2001-2003 (1,3 anos)	1997-1998 (1 ano)	1997-2000 (10,4 meses)	2000-2002 (21 meses)
N.º pacientes	1.094	2.647	3.991	2.289	2.128
Características da população	IC sintomática há pelo menos 3 meses FEVE ≤ 35%	Ambulatorial, NYHA III-IV FEVE ≤ 35%	NYHA II-IV FEVE ≤ 40%	IC CF IV por 2 meses FEVE < 25% Euvolemia Tratamento clínico otimizado	Idade ≥ 70 anos História de hospitalização no último ano com diagnóstico da alta de IC FEVE ≤ 35%
Desfecho primário	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas e morte por todas as causas + hospitalização por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas ou hospitalização cardiovascular
Resultados	Carvedilol reduziu o desfecho primário em 65% dos pacientes. Houve também redução de 27% no risco de hospitalização por causas cardiovasculares, bem como uma redução de 38% no risco combinado de hospitalização ou morte.	Bisoprolol reduziu em 32% o desfecho primário em comparação com placebo, além de reduzir em 20% hospitalização por qualquer causa e em 29% a mortalidade cardiovascular.	Metoprolol reduziu em 34% o desfecho primário, em 38% a mortalidade cardiovascular, em 41% a morte súbita cardíaca e em 49% a mortalidade por progressão da IC. O estudo foi interrompido devido a grande benefício clínico observado com metoprolol em comparação com placebo.	Carvedilol reduziu o desfecho primário em 35%. Carvedilol reduziu em 27% o risco combinado de morte ou hospitalização por qualquer causa e em 31% o risco combinado de morte ou hospitalização por IC.	Nebivololol mostrou-se eficaz no tratamento de IC em idosos, promovendo 14% de redução de eventos cardiovasculares em comparação com placebo. Não houve diferença em mortalidade por todas as causas.

CF: classe funcional; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA: New York Heart Association.

efeitos promovidos pela ativação simpática e do SRAA numa busca do organismo pela homeostase.²⁵

Devido ao aumento de seus níveis refletirem o aumento da pressão de enchimento e estresse da parede ventricular, os PN – principalmente o BNP e a porção N-terminal do BNP (NT-proBNP) – podem ser utilizados no diagnóstico diferencial de dispneia. Níveis muito aumentados tornam o diagnóstico de IC provável, e níveis baixos têm alto poder preditivo negativo para excluir a doença. Entretanto, é importante considerar o índice de massa corporal, a função renal e o ritmo de fibrilação atrial na interpretação desses valores.^{4,26,27}

Baseado nesse potencial de promover uma contrarregulação ao sistema simpático e ao SRAA com efeitos desejáveis em ICFeR (especialmente vasodilatação e natriurese), foi desenvolvido o sacubitril/valsartana, uma nova classe de medicação (inibidores da neprilisina e receptores de angiotensina [INRA]), que combina sacubitril, inibidor da neprilisina (enzima responsável pela degradação do BNP endógeno) com valsartana (um bloqueador do receptor de angiotensina II). No estudo PARADIGM,^{28,29} essa droga foi comparada ao bloqueio do SRAA com enalapril, resultando em importante redução de desfechos clínicos de mortalidade e morte súbita, além de redução em hospitalizações por IC e melhoria de qualidade de vida. O estudo PROVE-HF²¹ correlacionou a redução de NT-proBNP com capacidade de promover remodelamento reverso. Após 12 meses de utilização de sacubitril/valsartana, observou-se uma melhora média de 9,4% na fração de ejeção em relação ao basal com remodelamento reverso importante nas dimensões de VE e átrio esquerdo (AE). Diversos estudos demonstraram importante impacto do processo de recuperação da função ventricular na redução de hospitalizações, mortalidade cardiovascular, morte súbita e mortalidade geral nos pacientes em uso dessa classe.

Os estudos que avaliaram os efeitos dessa terapêutica nos pacientes com ICFeR podem ser consultados na Tabela 5.

Inibição do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) – Dapaglifozina e Empaglifozina

Embora os iSGLT2 tenham sido utilizados primeiramente no tratamento do diabetes melito (DM) devido a seu mecanismo de inibir a reabsorção de glicose no túbulo contorcido proximal provocando glicosúria e consequente redução dos níveis glicêmicos, estudos de desfechos cardiovasculares demonstraram benefícios clínicos observados nos estudos com iSGLT2 sobre redução de hospitalizações por IC e morte cardiovascular. Vale ressaltar que esses benefícios foram observados em pacientes com e sem DM.³²⁻³⁵

Os mecanismos que conferem os resultados otimistas dessa classe nos pacientes com IC ainda não estão totalmente esclarecidos. Entre eles, podem ser citadas a melhora na tensão parietal do VE devido à diminuição da pré-carga (graças à natriurese e à diurese osmótica) e da pós-carga (devido à melhora da função endotelial e à redução da pressão arterial), a melhora no metabolismo e bioenergética do cardiomiócito, a diminuição de necrose e fibrose cardíaca, as alterações de citocinas e a redução de gordura epicárdica.^{32,35}

Os estudos que avaliaram os efeitos dessa terapêutica nos pacientes com ICFeR podem ser consultados na Tabela 6.

A Figura 2 sumariza os benefícios de cada uma das classes em relação à evidência científica nos principais desfechos buscados no tratamento da ICFeR: redução de mortalidade, redução de morte súbita,^{38,39} melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução de hospitalização e promoção de remodelamento reverso.^{31,40-44}

Diante dessas evidências, é importante a compreensão de que o tratamento farmacológico da ICFeR deve ser realizado com uma associação de drogas, que, atuando em diferentes sistemas, alcancem a maior redução de risco possível. Existem evidências de que o tratamento realizado com associação de INRA, BB, ARM e iSGLT2 é capaz de levar à importante redução de eventos (morte cardiovascular ou hospitalização por IC) e ao aumento de sobrevida quando comparado ao tratamento que contempla apenas IECA ou BRA em associação com BB. Estima-se que esse benefício possa ser traduzido em um aumento do tempo de vida livre de eventos de 2,7 a 8,3 anos e da expectativa de vida de 1,4 a 6,3 anos, dependendo da idade do indivíduo.⁴⁵

As drogas utilizadas no tratamento da ICFeR, bem como suas doses iniciais e alvo, foram sumarizadas^{1,5} na Tabela 7.

Conclusões

O tratamento farmacológico da ICFeR vem se modificando nos últimos anos, com o envolvimento de novos sistemas e a descoberta de novas classes de medicações com importante impacto em desfechos clínicos. A compreensão dos benefícios individuais e o potencial de sinergia dessas drogas na busca da maior redução de morbimortalidade é fundamental para a escolha do melhor tratamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bonatto MG; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Bonatto MG, Coiradas AO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Moura LAZ.

Potencial conflito de interesse

Dra. Marcey Gimenes Bonatto: palestrante Novartis e Astra Zeneca.

Dra. Lídia Ana Zytynski Moura: palestrante Novartis e Astra Zeneca.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

Tabela 5 – Principais estudos avaliando uso de INRA na ICFeR

Estudos INRA	PARADIGM-HF ²⁸	PIONNER- HF ³⁰	PROVE-HF ³¹
Ano	2014	2019	2019
Intervenção	Sacubitril/valsartana x enalapril	Sacubitril/valsartana x enalapril	Avaliar se a variação do NT-proBNP em pacientes com ICFeR tratados com sacubitril/valsartana correlaciona-se com variação no volume e na função cardíaca.
Período (seguimento)	2009-2012 (27 meses)	2016-2018 (2 meses)	2016-2018 (12 meses)
N.º pacientes	8.442	887	794
Características da população	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 35% BNP 150 ≥ ou NT-proBNP ≥ 600 pg/mL; ou BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 400pg/mL se hospitalização por IC há menos de 1 ano	FEVE ≤ 40% NT-proBNP ≥ 1600pg/mL ou BNP ≥ 400 pg/mL. Diagnóstico primário de IC descompensada, incluindo sinais e sintomas de sobrecarga volêmica	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40%
Desfecho primário	Mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por IC	Alteração proporcional média do tempo na concentração de NT-proBNP desde o início até as semanas 4 e 8	Correlação entre a variação na concentração do NT-proBNP e remodelamento cardíaco
Resultados	O estudo foi interrompido precocemente devido ao importante benefício visto no sacubitril/valsartana, com redução de 20% do desfecho combinado primário, 20% de morte cardiovascular e 21% em hospitalizações.	A redução média do NT-proBNP foi significativamente maior no grupo sacubitril/valsartana do que no grupo enalapril (-46,7% e -25,3%, respectivamente). Houve redução de 46% no desfecho exploratório combinado de morte, re-hospitalização por IC, implante de dispositivos de assistência ventricular esquerda ou transplante cardíaco.	A redução na concentração de NT-proBNP foi correlacionada com melhora nos marcadores de volume e função cardíaca em 6 e 12 meses.

BNP: peptídeos natriuréticos do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; INRA: inibidores da neprilina e receptores de angiotensina; NT-proBNP: porção N-terminal dos peptídeos natriuréticos do tipo B; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 6 – Principais estudos de iSGLT2 na ICFeR

iSGLT-2	DAPA-HF ³⁶	EMPERROR-Reduced ³⁷
Ano	2019	2020
Intervenção	Dapaglifozina x placebo	Empaglifozina x placebo
Período (seguimento)	2017-2018 (18,2 meses)	2017-2019 (16 meses)
N.º pacientes	4.744	3.730
Características da população	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% com ou sem DM2 NT-proBNP ≥ 600 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 400 pg/mL se hospitalização por IC há menos de 1 ano. Se FA ou flutter atrial > NT-proBNP ≥ 900 pg/mL	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% com ou sem DM2 NT-proBNP ≥ 2500 pg/mL se FE 36-40%; NT-proBNP ≥ 1.000 pg/mL se FE 31-35%; NT-proBNP ≥ 600 pg/mL se FE ≤ 30%.
Desfecho primário	Piora da IC (atendimento de urgência que necessite hospitalização ou uso de terapia EV) ou morte cardiovascular	Morte cardiovascular ou hospitalização por IC
Resultados	Dapaglifozina reduziu o desfecho primário em 26% e reduziu em 17% a mortalidade por todas as causas de maneira independente da presença de DM2.	Empaglifozina reduziu o desfecho primário em 25% em comparação com placebo. Efeitos foram semelhantes nos pacientes com ou sem DM2.

DM2: diabetes melito tipo 2; EV: endovenoso; FA: fibrilação atrial; FE: fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; NT-proBNP: porção N-terminal dos peptídeos natriuréticos do tipo B; NYHA: New York Heart Association.

	MORTALIDADE	MORTE SUBITA	SINTOMAS/QUALIDADE DE VIDA	HOSPITALIZAÇÃO	REMODELAMENTO REVERSO
IECA	★	★	★	★	★
BRA	★	★	★	★	★
ARM	★	★	★	★	★
BETABLOQUEADOR	★	★	★	★	★
INRA	★	★	★	★	★
iSGLT2	★	⚡	★	★	⚡⚡

LEGENDA

- ★ Benefício com maior evidência científica
- ★ Benefício com menor evidência científica
- ⚡ Subanálise DAPA-HF sugere benefício. São necessários mais estudos
- ⚡⚡ Estudos em andamento

Figura 2 – Benefícios do tratamento farmacológico da ICFe por classe de medicamento. ARM: antagonista do receptor de mineralocorticoide; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina; INRA: inibidor de neprilisina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

Tabela 7 – Drogas utilizadas no tratamento da ICFe

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
IECA		
Captopril	6,25 mg – 3x/dia	50 mg – 3x/dia
Enalapril	2,5 mg – 2x/dia	10-20 mg – 2x/dia
Ramipril	1,25-2,5 mg – 1x/dia	10 mg – 1x/dia
Lisinopril	2,5-5 mg – 1x/dia	20-40 mg – 1x/dia
Perindopril	2 mg – 1x/dia	8-16 mg – 1x/dia
BRA		
Candesartana	4-8 mg – 1x/dia	32 mg – 1x/dia
Losartana	25-50 mg – 1x/dia	100-150 mg – 2x/dia
Valsartana	40-80 mg – 1x/dia	320 mg – 1x/dia
ARM		
Espironolactona	25 mg – 1x/dia	25 mg – 1x/dia 50 mg – 1x/dia em casos de IC refratária
INRA		
Sacubitril/valsartana	24/26 mg – 2x/dia	97/103 mg – 2x/dia
Betabloqueador		
Carvedilol	3,125 mg – 2x/dia	25 mg – 2x/dia 50 mg – 2x/dia se > 85 kg
Succinato de metoprolol	25 mg – 1x/dia	200 mg – 1x/dia
Bisoprolol	1,25 mg – 1x/dia	10 mg – 1x/dia
iSGLT2		
Dapaglifozina	10 mg – 1x/dia	10 mg – 1x/dia
Empaglifozina	10 mg – 1x/dia	10 mg – 1x/dia

ARM: antagonista do receptor de mineralocorticoide; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina; INRA: inibidor de neprilisina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

Referências

1. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):139-596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
3. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018 Sep;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
4. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arq. Bras. Cardiol.* 2022;118(1):115-373.
5. Figueiredo Neto JA, et al. Insuficiência Cardíaca DEIC-SBC. São Paulo: Manole; 2021.
6. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal Activation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-8. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163.
7. Packer M. The Neurohormonal Hypothesis: A Theory to Explain the Mechanism of Disease Progression in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):248-54. doi: 10.1016/0735-1097(92)90167-I.
8. 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(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
9. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, Rogers WJ, Patel K, Aban IB, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 15;167(1):151-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.056.
10. Das SR, Drazner MH, Yancy CW, Stevenson LW, Gersh BJ, Dries DL. Effects of Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease on the Progression from Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Symptomatic Heart Failure: A Retrospective Analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention Trial. *Am Heart J.* 2004;148(5):883-8. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.019.
11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of Losartan Compared with Captopril on Mortality in Patients with Symptomatic Heart Failure: Randomised Trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355(9215):1582-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02213-3.
12. Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of Valsartan on hospitalization: Results from Val-HeFT. *J Card Fail.* 2003;9(3):164-71. doi: 10.1054/jcaf.2003.22.
13. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, 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(9386):767-71. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14283-3.
14. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-ventricular Systolic Function Intolerant to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: The CHARM-Alternative Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
16. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87. doi: 10.1023/a:1011119003788.
17. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
18. Floras JS, Ponikowski P. The Sympathetic/Parasympathetic Imbalance in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1974-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehv087.
19. Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. Sympathetic Activation in Congestive Heart Failure: An Updated Overview. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):173-82. doi: 10.1007/s10741-019-09901-2.
20. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
21. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
22. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7.
23. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
24. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbela J, et al. Randomized Trial to Determine the Effect of Nebivolol on Mortality and Cardiovascular Hospital Admission in Elderly Patients with Heart Failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115.
25. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2019;5(1):44-9. doi: 10.15420/cfr.2018.26.1.
26. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):13-25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.
27. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Practical Guidance on the Use of Natriuretic Peptide Concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31. doi: 10.1002/ehfj.1494.
28. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
29. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the Angiotensin-Receptor-Neprilysin Inhibitor LCZ696 Compared with Enalapril on Mode of Death in Heart Failure Patients. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1990-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv186.
30. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
31. Januzzi JL, Butler J, Fombu E, Maisel A, McCague K, Piña IL, et al. Rationale and Methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF). *Am Heart J.* 2018;199:130-6. doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.021.

32. Bocchi EA, Biolo A, Moura LZ, Figueiredo Neto JA, Montenegro CEL, Albuquerque DC. Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):355-8. doi: 10.36660/abc.20210031.
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
34. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 Inhibitors for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-XX.
35. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Cardiovascular Benefit: A State-of-the-Art Review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
37. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381-92. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.033.
38. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B. Effectiveness of Drug Interventions to Prevent Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Overview of Systematic Reviews. *BMJ Open.* 2018;8(7):e021108. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021108.
39. Curtin JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of Dapagliflozin on Ventricular Arrhythmias, Resuscitated Cardiac Arrest, or Sudden Death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727-38. doi: 10.1093/eurheartj/ehab560.
40. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Enalapril on the Long-Term Progression of Left Ventricular Dysfunction in Patients with HEART FAILURE. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1992;86(2):431-8. doi: 10.1161/01.cir.86.2.431.
41. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of Spironolactone on Plasma Brain Natriuretic Peptide and Left Ventricular Remodeling in Patients with Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1228-33. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01116-0.
42. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time Course of Improvement in Left Ventricular Function, Mass and Geometry in Patients with Congestive Heart Failure Treated with Beta-Adrenergic Blockade. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):1154-61. doi: 10.1016/0735-1097(94)00543-y.
43. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
44. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.
45. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, et al. Estimating Lifetime Benefits of Comprehensive Disease-modifying Pharmacological Therapies in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Comparative Analysis of Three Randomised Controlled Trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.



Sequenciamento do Tratamento Farmacológico da ICFER: A Abordagem Tradicional

HFREF Pharmacological Treatment Sequencing: The Traditional Approach

João Manoel Rossi Neto,¹  Raphael Machado Rossi,¹ Marco Aurelio Finger,¹ Carolina Casadei dos Santos¹

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

A abordagem tradicional de sequenciamento

Essa abordagem respeita a introdução histórica dos medicamentos estudados e comprovados por estudos clínicos randomizados (ECR) e tem seu uso aprovado por todas as diretrizes.¹⁻³ É importante ressaltar que todos os ECR na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) utilizaram esse sequenciamento e, quando um novo medicamento era testado, ele era adicionado à terapia padrão otimizada, o que reforça a necessidade da manutenção da terapia tripla com betabloqueador (BB), inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Portanto, essa tríade é recomendada como terapia fundamental para ICFER, a menos que os medicamentos sejam contraindicados ou não tolerados.

O inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina (INRA = sacubitril/valsartana) deve substituir os iECA em pacientes que permanecem sintomáticos apesar da tríade. Além disso, pode ser considerado como terapia de primeira linha no lugar dos iECA (Figura 1). As doses máximas recomendadas (DMR) desses medicamentos estão descritas na diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia.⁴

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), dapagliflozina e empagliflozina (ambos com dose inicial e alvo de 10 mg 1x/dia), adicionados à terapia descrita (Figura 1), reduziram o risco de morte cardiovascular e piora da insuficiência cardíaca (IC) na ICFER, independentemente de os pacientes terem ou não diabetes.^{2,3}

Desse modo, esses quatro medicamentos (4M), INRA ou iECA/BRA + BB + espironolactona + iSGLT2, são recomendados em todas as diretrizes seguindo os passos já descritos acima.¹⁻³ Podemos, também, associar medicações que tiveram impacto na morbidade, sendo que a escolha

dessas terapias adicionais deve levar em consideração o perfil de cada paciente (Figura 1).²

Um período de 3 a 6 meses para reavaliação clínica e funcional tem o objetivo de otimizar a terapêutica em um ambiente propício para o aumento progressivo das DMR/toleradas, além de observar os efeitos colaterais e elaborar possíveis estratégias para minimizar/evitar esses efeitos indesejáveis (Figura 1).²

A evidência mais atual para DMR pelas diretrizes vem do registro *Change the Management of Patients with Heart Failure (CHAMP-HF)*,⁵ no qual a dose alvo de iECA/BRA/ARNI e BB foi associada a menor mortalidade, hospitalização por IC e resultados relatados pelos pacientes, apoiando os benefícios da DMR na prática clínica de rotina. O início de sacubitril/valsartana, mesmo na dose alvo, não resultou em maior descontinuação/redução da dose de outras terapias essenciais.⁶ A dose de 97/103 ou 49/51 mg teve menor mortalidade/taxa de hospitalização por IC em comparação à dose de 24/26 mg.⁷ BB em altas doses mostrou melhor resultado clínico.⁸ A titulação protocolar resultou em altas doses da terapia médica e melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com ICFER de início recente.⁹

A abordagem não tradicional do sequenciamento

Recentemente, abordagens de sequenciamento não tradicionais (ASNTs) foram propostas, nas quais os 4M deveriam ser iniciados o mais rápido possível, simultaneamente, em baixas doses e com titulação tardia por um curto período (de 4 semanas a 43 dias).¹⁰⁻¹⁶ Apesar de a estratégia¹² ter fundamento teórico lógico forte, visando a várias etapas fisiopatológicas diferentes em uma sequência rápida e buscando romper a inércia clínica/tratar a ICFER com máxima urgência,^{11,12} essas abordagens nunca foram realmente testadas. Não há nenhum ECR para apoiar essa proposta, como também não há uma concordância plena sobre a rapidez e em que ordem esse sequenciamento deveria ser feito ou se essa estratégia irá aumentar a aderência dos pacientes; há apenas opiniões de investigadores renomados, análises retrospectivas e modelos estatísticos.

As estratégias não tradicionais podem dificultar a avaliação clínica, causar efeitos colaterais (apesar da alegação de redução desses efeitos), favorecer a inércia da otimização terapêutica (“meu paciente está estável” com subdoses) e causar o “esquecimento” dos riscos contínuos de morte súbita ou progressão da doença.¹⁷⁻¹⁹ Alguns investigadores possuem

Palavras-chave

Conduta do Tratamento Medicamentoso; Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico

Correspondência: João Manoel Rossi Neto •

Ambulatório de Disfunção Ventricular e Transplante de Coração – Av. Dante Pazzanese, 500. CEP 04012-909, Ibirapuera, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: jmrossi@sti.com.br

Artigo recebido em 13/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 14/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220004>

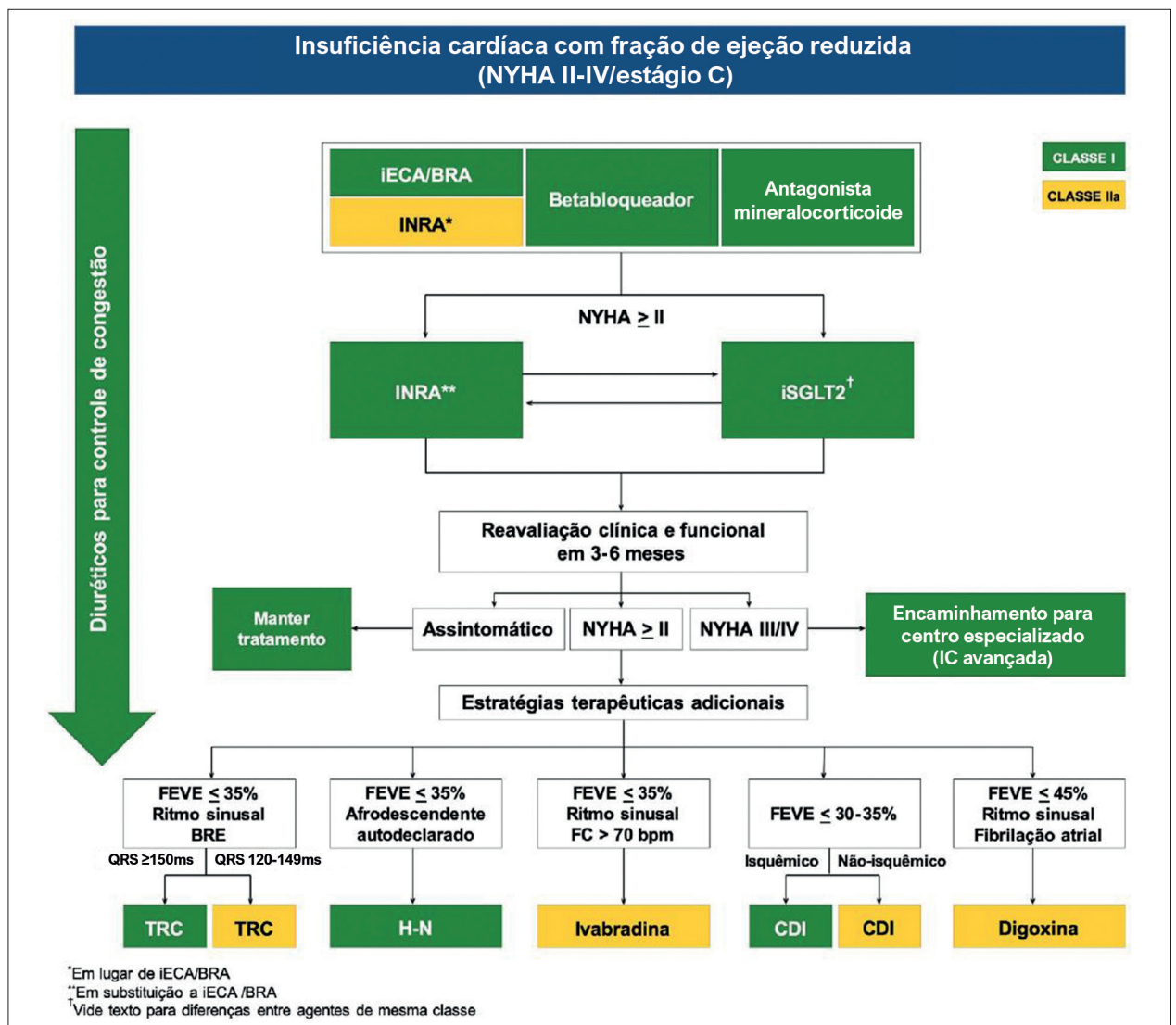


Figura 1 – Algoritmo de tratamento da ICFER. BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; H-N: combinação de hidralazina e nitrato; IC: insuficiência cardíaca; iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprilina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

mais experiência laboratorial e, conseqüentemente, não lidam com as barreiras do tratamento no dia a dia; há uma grande diferença entre o paciente “no papel” e o paciente “na realidade”.

Por esses motivos, as abordagens de sequenciamento não tradicional ainda não foram incorporadas nas diretrizes atuais de ICFER de forma explícita, e aguardamos ECRs para verificar sua eficácia e segurança.

Conclusões

O tratamento da ICFER pode ser trabalhoso e exigir dedicação de equipe multiprofissional para alcançar os objetivos terapêuticos das diretrizes, o que nem sempre é possível para os clínicos que vivem uma situação de solidão no consultório.

Nesse caso, a introdução de múltiplos medicamentos ao mesmo tempo pode não ser a estratégia ideal.

De forma preocupante, ainda há inércia na adoção dos tratamentos recomendados, seja pelos custos, pelo medo de possíveis efeitos colaterais ou pela ignorância em relação ao benefício da otimização terapêutica.

A modificação da sequência de tratamento da ICFER não é novidade e já foi discutida no passado,²⁰ alertando que não há um vencedor ou perdedor nessa luta contra a ICFER.

Temos que prescrever os medicamentos que reduzem a morbimortalidade na ICFER, utilizando as diretrizes publicadas como fonte de disseminação de conhecimento e educação médica continuada padronizada, evitando confusões para os médicos, risco de aumento de efeitos colaterais ou utilização de doses menores do que as indicadas.

Resumindo, a tarefa mais importante é garantir acesso a todas as terapias baseadas em evidências para todos os pacientes com ICFER.

Contribuição dos autores

Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Rossi Neto JM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rossi RM, Finger MA, Santos CC.

Potencial conflito de interesse

Dr. João Manoel Rossi Neto apresentou palestras para Novartis e Astra Zeneca. Dra. Carolina Casadei dos Santos apresentou palestras para Servier, Novartis e Boehringer

Referências

1. Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
2. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
4. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
5. Greene SJ, Butler J, Hellkamp AS, Spertus JA, Vaduganathan M, DeVore AD, et al. Comparative Effectiveness of Dosing of Medical Therapy for Heart Failure: From the CHAMP-HF Registry. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00393-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.08.023.
6. Bhatt AS, Vaduganathan M, Claggett BL, Liu J, Packer M, Desai AS, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril on Changes in Heart Failure Therapies Over Time: The PARADIGM-HF Trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(9):1518-24. doi: 10.1002/ehf.2259.
7. Kido K, Bianco C, Caccamo M, Fang W, Sokos G. Evaluating Sacubitril/Valsartan Dose Dependence on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Ann Pharmacother*. 2021;55(9):1069-75. doi: 10.1177/1060028020983522.
8. Paolillo S, Mapelli M, Bonomi A, Corrà U, Piepoli M, Veglia F, et al. Prognostic Role of β -blocker Selectivity and Dosage Regimens in Heart Failure Patients. Insights from the MECKI Score Database. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(7):904-14. doi: 10.1002/ehf.775.
9. Nauta JF, Santema BT, van der Wal MHL, Koops A, Warink-Riemersma J, van Dijk K, et al. Improvement in Left Ventricular Ejection Fraction After Pharmacological Up-titration in New-onset Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Nett Heart J*. 2021;29(7-8):383-93. doi: 10.1007/s12471-021-01591-6.
10. Zoler ML. Experts Tout Immediate Quadruple Therapy for HFrEF Patients [Internet]. New York: Medscape. 2020 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/939465>.
11. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of Quadruple Medical Therapy for Heart Failure-Optimizing Therapy With the Need for Speed. *JAMA Cardiol*. 2021;6(7):743-4. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0496.
12. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*. 2021;143(9):875-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926.
13. Packer M, McMurray JJV. Rapid Evidence-Based Sequencing of Foundational Drugs for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):882-94. doi: 10.1002/ehf.2149.
14. Straw S, McGinlay M, Witte KK. Four Pillars of Heart Failure: Contemporary Pharmacological Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Open Heart*. 2021;8(1):e001585. doi: 10.1136/openhrt-2021-001585.
15. Fucili A, Cimaglia P, Severi P, Giannini F, Boccadoro A, Micillo M, et al. Looking for a Tailored Therapy for Heart Failure: Are We Capable of Treating the Patient Instead of the Disease? *J Clin Med*. 2021;10(19):4325. doi: 10.3390/jcm10194325.
16. Brownell NK, Ziaieian B, Fonarow GC. The Gap to Fill: Rationale for Rapid Initiation and Optimal Titration of Comprehensive Disease-modifying Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Card Fail Rev*. 2021;7:e18. doi: 10.15420/cfr.2021.18.
17. Marschall A, Carnevali HC, Pascual CF, Rubio AL, Gallardo MJM, Bitriá CD, et al. Incidence and Predictors of Progression in Asymptomatic Patients with Stable Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2021 Aug 1;152:88-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.044.
18. Arvanitaki A, Michou E, Kalogeropoulos A, Karvounis H, Giannakoulas G. Mildly Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Diagnostic and Therapeutic Considerations. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1477-87. doi: 10.1002/ehf2.12701.
19. Wood S. Four Pillars, Fast? Rapid Sequencing of HF Drugs Faces an Uphill Battle [Internet]. New York: TCTMD.com. 2021 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://www.tctmd.com/news/four-pillars-fast-rapid-sequencing-hf-drugs-faces-uphill-battle>.
20. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure with Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared with the Opposite Sequence: Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112(16):2426-35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Sequência Rápida no Tratamento Fundamental da ICFER: A Proposta Inovadora de Milton Packer e John McMurray

Rapid Sequencing of Foundational Treatment for HFrEF: The Innovative Proposal of John McMurray and Milton Packer

Bianca Lopes Cunha,¹ Laura Leite da Escóssia Marinho,¹ Jefferson Luís Vieira¹

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart,¹ Fortaleza, CE – Brasil

O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) envolve medidas de prevenção, retardo na progressão da doença, alívio de sintomas e, sobretudo, aumento de sobrevida. A eficácia do arsenal farmacológico no manejo da ICFER já está bem estabelecida através de inúmeros ensaios clínicos randomizados e envolve quatro pilares fundamentais de tratamento: (1) β -bloqueadores; (2) antagonistas do sistema renina-angiotensina, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) ou inibidores da neprilisina e dos receptores de angiotensina (INRA); (3) inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2); e (4) antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM).

A abordagem farmacológica convencional apresentada pelas diretrizes de tratamento da ICFER recomenda a prescrição sequencial das quatro classes de drogas fundamentais na ordem em que foram testadas nos ensaios clínicos clássicos.¹⁻⁴ Seguindo um protocolo de cinco etapas, os médicos são orientados a iniciar o tratamento com iECA/BRA, seguido de β -bloqueador e, depois, ARM. No quarto passo, avalia-se a substituição de iECA/BRA por INRA e, finalmente, podemos adicionar os iSGLT2 (Figura 1). Essa abordagem aconselha que se titule cada droga para a dose alvo usada nos grandes estudos antes de iniciar a próxima classe farmacológica recomendada (Figura 2A). Em 2021, no entanto, um artigo de perspectivas escrito por John McMurray e Milton Packer, responsáveis por boa parte dos principais estudos na área na última década, apontou uma série de limitações na abordagem convencional, propondo uma nova sequência de tratamento farmacológico para a ICFER ambulatorial baseada em três passos (Figura 2B).⁵ De acordo com a nova proposta, a abordagem convencional apresenta um algoritmo baseado na

ordem histórica de publicação dos ensaios clínicos, assumindo erroneamente que drogas desenvolvidas primeiro seriam mais eficazes e mais bem toleradas. Outro ponto observado pelos autores é que a abordagem convencional prioriza a dose alvo de um determinado fármaco antes que o próximo seja introduzido, o que pode atrasar em mais de 6 meses a obtenção do tratamento máximo otimizado. De fato, ao analisarmos os levantamentos e os participantes de grandes ensaios clínicos, observamos que um percentual expressivo deles não recebia as medicações recomendadas;^{6,7} mesmo em ensaios mais recentes, uma proporção significativa não era tratada com ARM nem INRA. Além disso, o sequenciamento adequado das drogas fundamentais pode melhorar a segurança e a tolerabilidade, uma vez que medicações como os INRA podem reduzir o risco de insuficiência renal associado a iECAs/BRA. Além disso, tanto os INRA quanto os iSGLT2 podem mitigar o risco de hipercalcemia associado ao uso de ARM.

A nova estratégia proposta é baseada no impacto individual de cada droga, mesmo em doses baixas, visando a uma sequência rápida de introdução das quatro medicações em até 4 semanas. O primeiro passo preconiza o início simultâneo de um β -bloqueador e um iSGLT2; β -bloqueadores são considerados a classe mais eficaz no tratamento de ICFER, principalmente no que diz respeito à redução de mortalidade geral, enquanto os iSGLT2 podem reduzir o risco de descompensação associado ao início da terapia β -bloqueadora devido, em parte, ao seu efeito diurético precoce. A segunda etapa propõe a adição de INRA em até 1 a 2 semanas após a primeira etapa, sem necessidade de esperar 2 a 4 semanas para a introdução de um novo fármaco, como recomenda a abordagem convencional. A nova proposta adverte que se a pressão arterial sistólica do paciente for inferior a 100 mmHg, pode ser prudente tentar iECA ou BRA antes de iniciar INRA. Finalmente, após 1 a 2 semanas, o terceiro passo sugere a inclusão de um ARM se o potássio e a função renal forem favoráveis.

Apesar dos argumentos teóricos expostos para a adoção dessa nova abordagem terapêutica da ICFER, a implementação desse protocolo envolve barreiras práticas que precisam ser discutidas antes de sua adoção na prática clínica. Em primeiro lugar, essa sequência rápida nunca foi devidamente testada em um ensaio clínico randomizado; em vez disso, a evidência de benefício e segurança disponível favorece a abordagem convencional, em que o acréscimo de novas drogas é estudado em pacientes que já recebiam o tratamento padrão previamente.⁸ A atualização das diretrizes de insuficiência cardíaca da Canadian Cardiovascular Society,

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Antagonistas Adrenérgicos beta; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Neprilisina; Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose

Correspondência: Jefferson Luís Vieira •

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes – Av. Frei Cirilo, 3480. CEP 60.846-190, Messejana, Fortaleza, CE – Brasil

E-mail: jefvieira@yahoo.com.br

Artigo recebido em 21/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220005>

Ponto de Vista

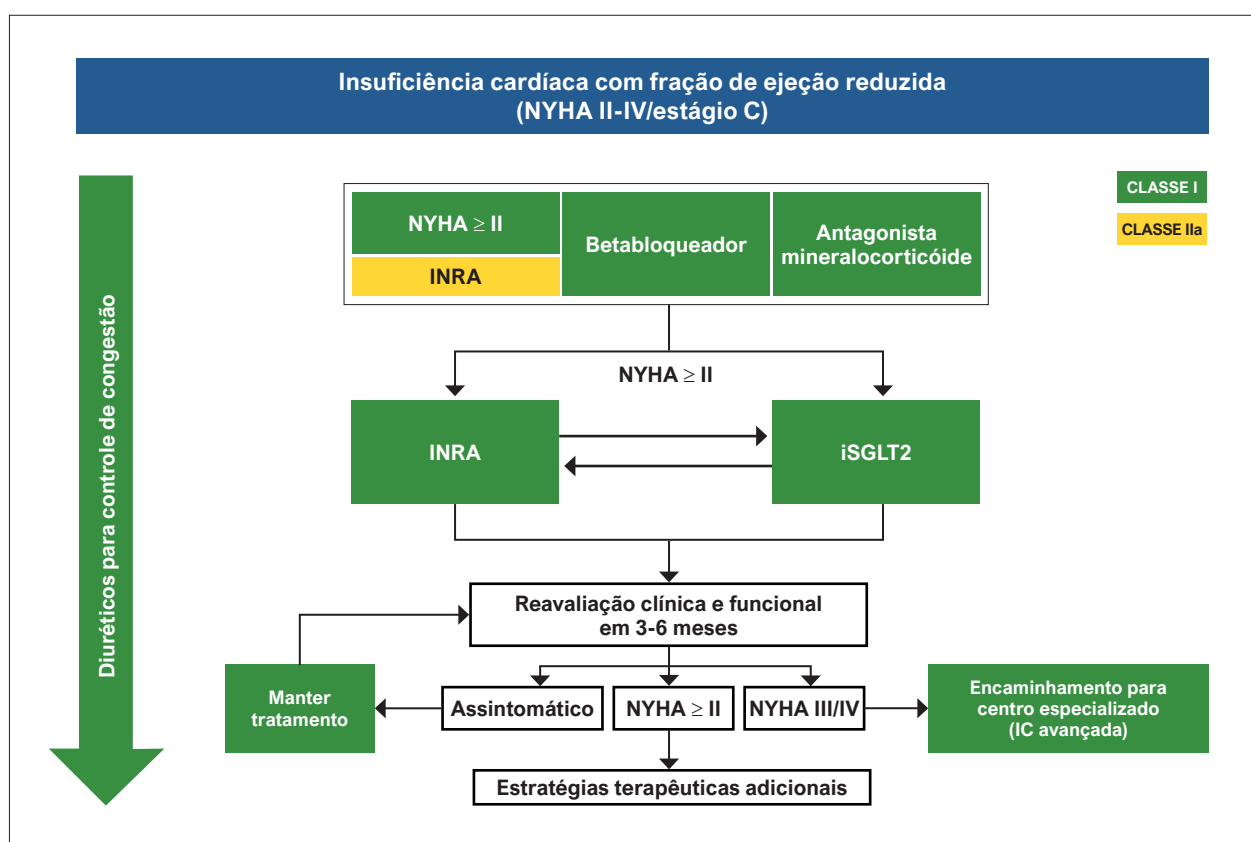


Figura 1 – Algoritmo de tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, adaptado da Sociedade Brasileira de Cardiologia. BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e dos receptores de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2; NYHA: New York Heart Association. Adaptado de Marcondes-Braga FG, et al.²

por exemplo, considera razoável o uso da sequência rápida, mas reconhece que não há evidência robusta que favoreça uma abordagem em detrimento da outra.⁹

O cenário clínico também exerce um papel fundamental na adoção da sequência rápida; é mais fácil iniciar uma série de novos medicamentos no paciente hospitalizado e cercado de uma equipe multidisciplinar focada na qualidade do atendimento do que no paciente ambulatorial. No entanto, os próprios autores da nova proposta reconhecem que a sequência rápida é mais segura e apropriada para pacientes ambulatoriais, sendo recomendada cautela em indivíduos hospitalizados por descompensação da insuficiência cardíaca.

Finalmente, um entrave prático da sequência rápida é o custo de introduzir os quatro medicamentos de uma vez só, especialmente em populações que dependem prioritariamente do sistema público de saúde, como no Brasil.¹⁰ Em geral, o uso de IECAs/BRA, β -bloqueadores e ARMs costuma ser mais barato e acessível do que o de drogas novas como os INRA e os iSGLT2; entretanto, o desabastecimento e a falta de medicamentos em diversas unidades de saúde exigem frequentes ajustes e substituições do esquema terapêutico dos doentes. Não é incomum, por exemplo, recebermos um paciente que abandonou todos

os medicamentos poucos meses após a alta porque não podia pagar os INRA/iSGLT2 ou porque um determinado β -bloqueador cardiosseletivo não estava disponível na rede pública da sua cidade.

O ponto em comum entre essas e outras propostas de abordagem farmacológica é que todos os pacientes com ICFER crônica deveriam receber as quatro medicações fundamentais, uma vez que cada uma atua em uma via fisiopatológica específica. Desse modo, um dos principais motivos para a não utilização do tratamento baseado nos “quatro pilares” está relacionado unicamente à inércia terapêutica. De fato, estima-se que o percentual de pacientes recebendo todos os quatro medicamentos nos EUA é inferior a 5-10%, e o número de pessoas que está recebendo esses medicamentos na dose alvo é ainda menor. Se considerarmos que cada medicação fundamental provou reduzir a morbimortalidade da ICFER em até 30 dias após o início do tratamento, cada consulta que passa sem o acréscimo de pelo menos uma droga adicional pode resultar em mais hospitalizações e mortes, além de aumentar a tolerabilidade a essas drogas. Dessa forma, mais importante do que decidir entre a abordagem convencional ou de sequência rápida, é elaborar estratégias que aumentem a prescrição de medicações de acordo com as evidências atuais, o que é urgentemente necessário, especialmente no nível ambulatorial.

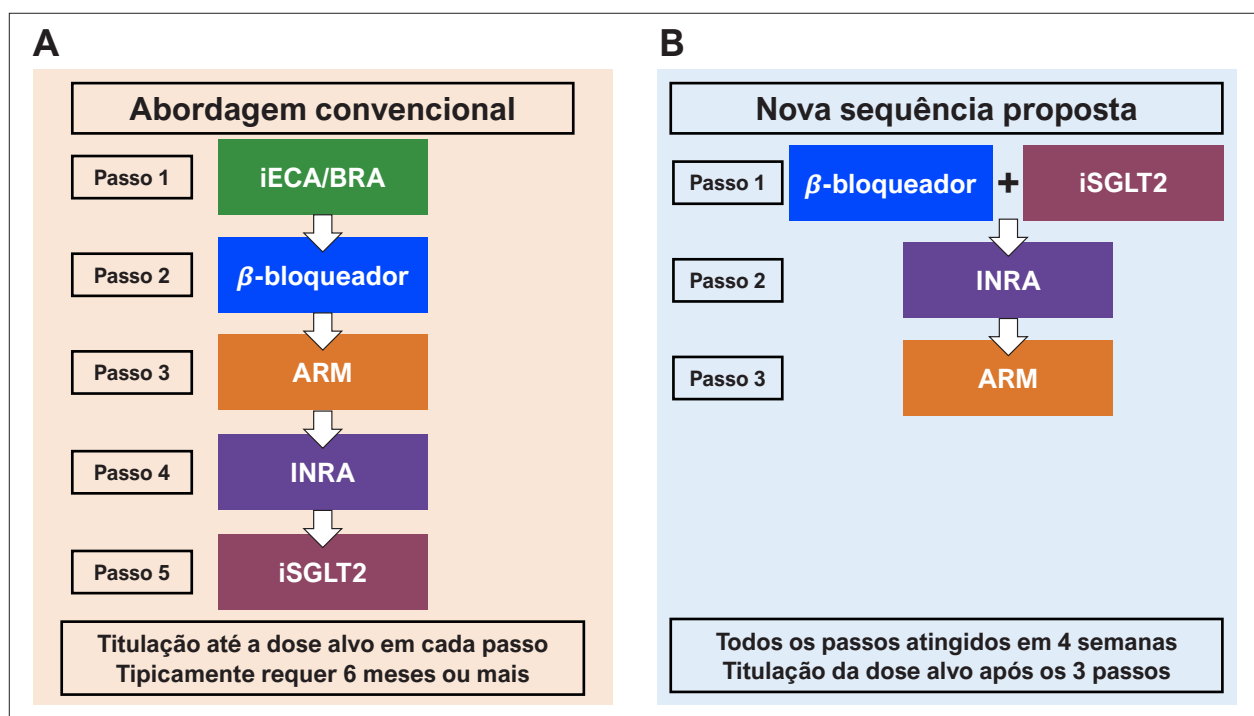


Figura 2 – Abordagens de manejo convencional e sequência rápida propostas por Packer e McMurray para a introdução de medicamentos fundamentais em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida. ARM: antagonistas do receptor mineralocorticoide; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e dos receptores de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2. Adaptado de McMurray JJV, Packer M⁵

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Cunha BL, Vieira JL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cunha BL, Marinho LLE, Vieira JL.

Potencial conflito de interesse

Dra. Laura Leite da Escóssia Marinho recebeu honorários como palestrante da Novartis. Dr. Jefferson Luís Vieira recebeu honorários por participar de um comitê da Academic Research Organization (ARO) no Hospital Israelita Albert Einstein e como palestrante da Boehringer Ingelheim-Lilly e Novartis.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de trabalho de conclusão de residência médica de Bianca Lopes Cunha pelo Hospital Messejana Dr. Carlos Alberto Studart.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
- Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. Circulation. 2021;143(9):875-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926.

Ponto de Vista

6. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):351-66. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
7. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
8. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, et al. Estimating Lifetime Benefits of Comprehensive Disease-modifying Pharmacological Therapies in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Comparative Analysis of Three Randomised Controlled Trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
9. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):531-46. doi: 10.1016/j.cjca.2021.01.017.
10. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36. doi: 10.5935/abc.20180104.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Sequenciamento do Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

Pharmacological Treatment Sequencing for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Fabiana G. Marcondes-Braga¹ 

Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Ao longo das últimas três décadas, houve um importante avanço no conhecimento sobre o tratamento da insuficiência cardíaca (IC).¹ Na década de 80, estavam disponíveis vasodilatadores diretos, como hidralazina e nitrato, e inibidores da enzima conversora de angiotensina II (iECAs). Esses medicamentos se mostraram eficazes no tratamento de pacientes com IC em diferentes classes funcionais. No estudo CONSENSUS, o uso de enalapril conferiu redução significativa de mortalidade, com número necessário para tratar (NNT) de 6 para pacientes com classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA), assim como em pacientes com NYHA II apresentando NNT de 22 no estudo SOLVD.^{2,3}

No final da década de 90, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM) e os betabloqueadores foram revelados como duas classes de drogas com impacto sobre a mortalidade em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). No estudo RALES, o uso de espironolactona demonstrou redução significativa de mortalidade em pacientes com NYHA III-IV e NNT de 10, sendo necessária a interrupção precoce do estudo.⁴ Em relação aos betabloqueadores, seu uso na ICFER mudou a história natural da doença, uma vez que três betabloqueadores distintos (carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol) demonstraram redução de cerca de 35% no risco relativo de morte geral em comparação ao placebo.⁵⁻⁷

Nos anos 2000, uma série de estudos avaliaram o impacto de dispositivos implantáveis como o cardioversor desfibrilador implantável (CDI) e a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), demonstrando impacto tanto na redução da mortalidade quanto na melhora da qualidade de vida em pacientes selecionados. Os benefícios do uso de CDI foram marcantes especialmente em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, enquanto a TRC beneficiou principalmente pacientes com FEVE

≤ 35%, QRS largo (> 150 ms) e morfologia de bloqueio de ramo esquerdo.⁸

Em 2010, outra classe de drogas foi descrita no tratamento da ICFER: a ivabradina. Esse medicamento age sobre o nó sinusal, reduzindo a frequência cardíaca (FC), e mostrou redução significativa de hospitalizações e morte cardiovascular em pacientes em ritmo sinusal com FEVE menor ou igual a 35% e FC maior ou igual a 70 bpm.⁹

Em 2014, o sacubitril-valsartana, uma nova classe de drogas composta por um inibidor da neprilisina (INRA) associado a um bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA), foi testado em comparação ao enalapril em pacientes com ICFER. Identificou-se redução de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em 20% dos pacientes com NNT de 21, além de uma redução de 20% de morte cardiovascular como desfecho isolado. Em análises subsequentes, o uso de sacubitril-valsartana também demonstrou redução de morte súbita na população de pacientes com ICFER, FEVE < 40% e, em sua maioria, classe NYHA II.¹⁰

Mais recentemente, estudos com pacientes diabéticos revelaram que inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) são capazes de reduzir eventos cardiovasculares maiores, assim como reduzir hospitalizações por IC. Estudos subsequentes envolvendo especificamente pacientes com ICFER, diabéticos ou não, utilizando dapagliflozina (DAPA-HF)¹¹ e empagliflozina (EMPEROR-Reduced)¹² demonstraram redução de morte cardiovascular e hospitalização por IC de forma significativa (25% RRR) em pacientes com ICFER e FEVE < 40% em vigência de terapia otimizada (cerca de 95% em uso de betabloqueador, 90-97% em uso de iECA/BRA/INRA e 70% em uso de ARM).

Outras duas classes de drogas também foram testadas recentemente. O vericiguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel, demonstrou redução de morte cardiovascular e hospitalização por IC em pacientes com ICFER NYHA II/III e hospitalização recente; enquanto o omecamtiv mercabil, um ativador seletivo da miosina cardíaca, demonstrou redução do desfecho primário. No entanto, nenhum dos medicamentos possui uso liberado no Brasil.¹³ Finalmente, o uso de ferro endovenoso mostrou reduzir hospitalizações por IC quando utilizado em pacientes internados por IC descompensada no estudo AFFIRM-HF, sem impacto sobre a mortalidade.¹⁴

A Figura 1 ilustra essa sequência histórica e os principais estudos que revelaram o efeito desses medicamentos.

Recentemente, uma análise comparando a terapia convencional (iECA e betabloqueador) com a terapia

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; Tratamento Farmacológico;

Correspondência: Fabiana G. Marcondes-Braga •

Núcleo de Transplante Cardíaco do InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Bloco 1, 2º Andar. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: fgmarcondes@yahoo.com.br, fgmarcondes@gmail.com
Artigo recebido em 24/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220006>

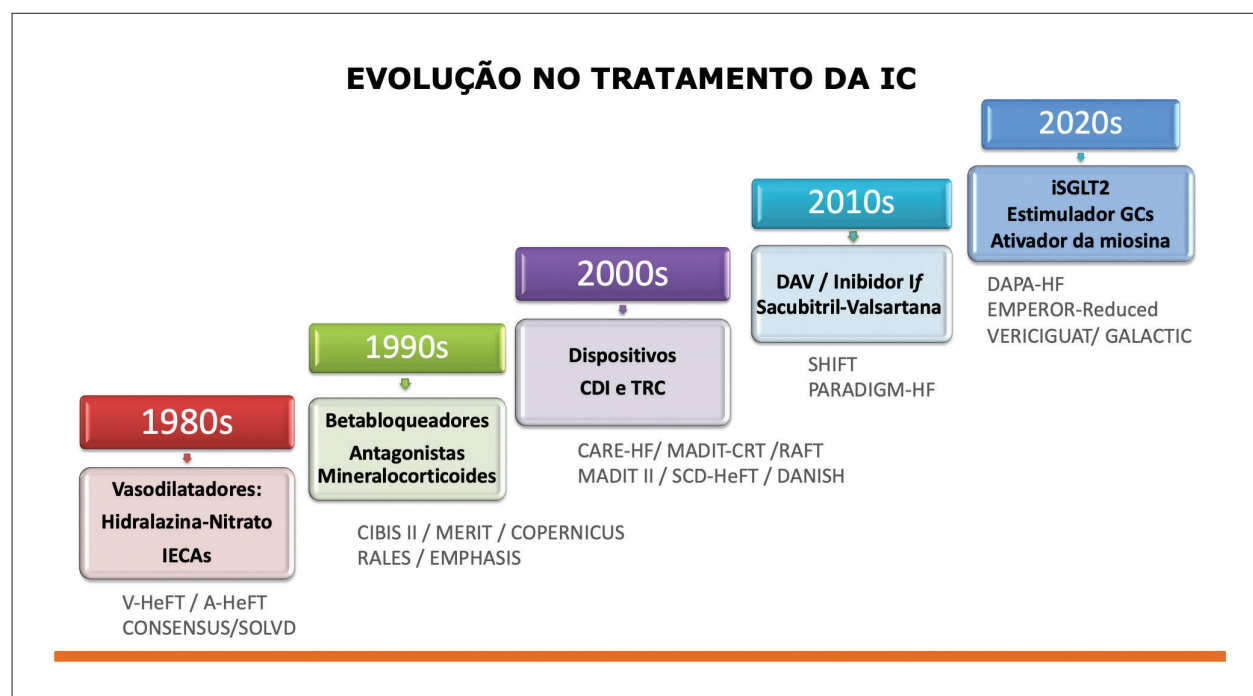


Figura 1 – Evolução do tratamento da insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida. iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina II; CDI: cardiodesfibrilador implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; DAV: dispositivos de assistência ventricular de longa permanência; iSGLT2: inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2; GCs: guanilato ciclase solúvel.

mais completa (INRA/betabloqueador/ARM/iSGLT2), envolvendo dados de pacientes de três grandes estudos sobre ICFER (15.880 pacientes), concluiu que a terapia mais completa pode proporcionar 6,3 anos adicionais de vida. Mesmo adicionando o ARM terapia tradicional, a terapia mais completa pode conferir até 3,1 anos adicionais de vida à população de pacientes com ICFER.¹⁵

Diante das novas evidências, os iSGLT2 foram incluídos na terapia fundamental para reduzir a mortalidade na ICFER junto às terapias já consagradas, que agem sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático.¹⁶ Considerando que o impacto sobre a mortalidade de todas as classes de drogas aqui citadas ocorre precocemente – a partir de 14 dias no estudo SOLVD (enalapril), 28 dias no estudo COPERNICUS (carvedilol), 30 dias no estudo EPHEUS (eplerenone), 30 dias no estudo PARADIGM (sacubitril-valsartana), 28 dias no estudo DAPA-HF (dapagliflozina) e 28 dias no EMPEROR-Reduced (empagliflozina)¹⁷ –, o uso precoce da terapia quádrupla passa a ser preconizada pelas diferentes Sociedades.^{13,18,19} Assim, o tratamento contemporâneo da ICFER envolve a otimização precoce das terapias que comprovadamente reduzem a mortalidade.

Nos últimos 2 anos, as Sociedades atualizaram suas diretrizes e foram unânimes em considerar como terapia fundamental da IC, com classe de recomendação I, as terapias que reduzem a mortalidade na ICFER.

A sociedade americana sugere iniciar betabloqueadores e iECA/BRA/INRA, salientando preferência pelos INRA, associando ARM e iSGLT2 se classe funcional NYHA II-IV

e respeitando as contraindicações específicas. A diretriz da sociedade europeia não faz distinção ao sequenciamento entre as terapias, mas estabelece que as quatro classes de drogas devem ser iniciadas precocemente (INRA/iECA + betabloqueador + ARM + iSGLT2). A sociedade brasileira também estabelece como recomendação de classe I o uso dos medicamentos com impacto na mortalidade. Ainda, acrescenta a importância de associar iSGLT2 à terapia tripla e de substituir iECA por INRA em pacientes NYHA II precocemente, sugerindo que essa otimização deve ser realizada para pacientes sintomáticos o mais breve possível, diferente da proposta da diretriz anterior que sugeria reavaliação após 3-6 meses de tratamento com a terapia tripla. A diretriz brasileira também estabelece que é possível iniciar o tratamento para ICFER com INRA em vez de iECA, porém atribui recomendação IIa para essa proposta por ser baseada em estudos com desfechos substitutos e não duros, como ocorreu no estudo PARADIGM.

Assim, percebemos que, embora haja diferenças discretas entre as diretrizes em relação à abordagem inicial do paciente com ICFER, todas apontam para a importância do uso de quatro classes de drogas distintas em doses otimizadas o mais cedo possível, conforme exposto na Figura 2.

No entanto, considerando que as novas drogas não foram avaliadas de forma incremental ou em comparação direta entre elas, não há um posicionamento definitivo sobre o sequenciamento mais apropriado. Assim, o cardiologista clínico deve definir como e em qual sequência utilizar as novas terapias para IC.²⁰

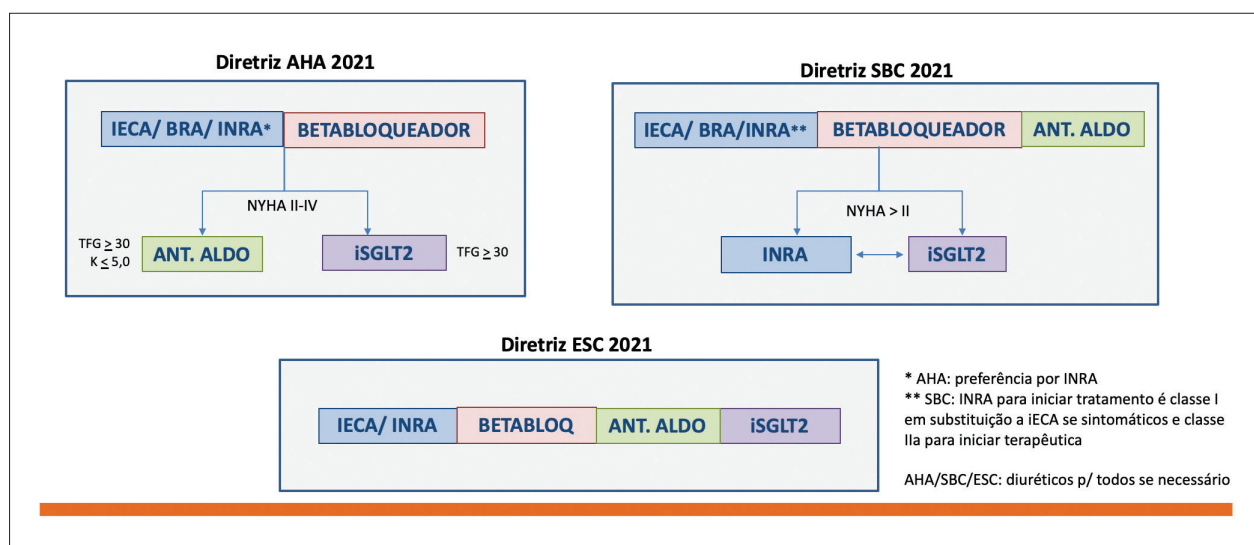


Figura 2 – Uso do tratamento fundamental da ICFER segundo as diferentes diretrizes. AHA: American Heart Association; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; ESC: European Society of Cardiology; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; Betabloq: betabloqueadores; Ant. Aldo: antagonista de aldosterona; iSGLT2: inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2; INRA: inibidor da neprilisina e bloqueador dos receptores de angiotensina II.

Com base nessa lacuna, diferentes grupos têm proposto estratégias distintas de sequenciamento das terapias para IC. A estratégia convencional segue uma sequência histórica em que as medicações são introduzidas de acordo com a descoberta temporal dos benefícios de cada terapia na IC: iniciar com iECA, acrescentar betabloqueador e ARM, trocar iECA por INRA se sintomático e, por fim, acrescentar iSGLT2. Nessa estratégia, cada terapia adicionada deve ser otimizada até a dose máxima antes de se iniciar a terapia subsequente.

Recentemente, os professores John McMurray e Milton Packer propuseram um sequenciamento rápido em três etapas, no qual o tratamento inicial incluiria betabloqueador e iSGLT2, seguidos por INRA e ARM. Entre as justificativas dos autores para esse sequenciamento, está o fato de todos os medicamentos reduzirem a mortalidade precocemente. Portanto, quanto mais rápido forem iniciados, maior o benefício, que ocorre independentemente das terapias prévias.¹⁷ Os autores arriscam propor uma otimização em 4 semanas, o que, de certa forma, pode ser bastante desafiador, considerando que pacientes com IC tendem a ser mais hipotensos, apresentar disfunção renal e apresentar oscilações de volemia, as quais precisam ser manejadas com cautela.

Assim, o que parece mais plausível para o manejo inicial do paciente com ICFER é o tratamento personalizado com foco na utilização da terapia quádrupla em dose otimizada o mais cedo possível.

Assim, no meu ponto de vista, a escolha da terapia a ser adicionada pode ser feita de acordo com o perfil do paciente com ICFER. Entre os diferentes perfis que o paciente com ICFER pode apresentar, estão os seguintes: hipertensão, hipotensão, congestão, disfunção renal, hipercalcemia, diabetes, entre outros. A Figura 3 apresenta

uma proposta para o manejo inicial de pacientes com ICFER levando em consideração os diferentes perfis.

De forma resumida, podemos dizer que o tratamento fundamental da IC atualmente inclui o uso de quatro medicamentos diferentes que possuem importante impacto na redução da mortalidade. O tratamento personalizado parece ser a melhor estratégia para o manejo inicial desses pacientes.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Obtenção de financiamento; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marcondes-Braga FG.

Potencial conflito de interesse

Dra. Fabiana G. Marcondes-Braga - Comitê consultivo e Palestras: Novartis; Astra Zeneca; Boehringer; Bayer.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Ponto de Vista

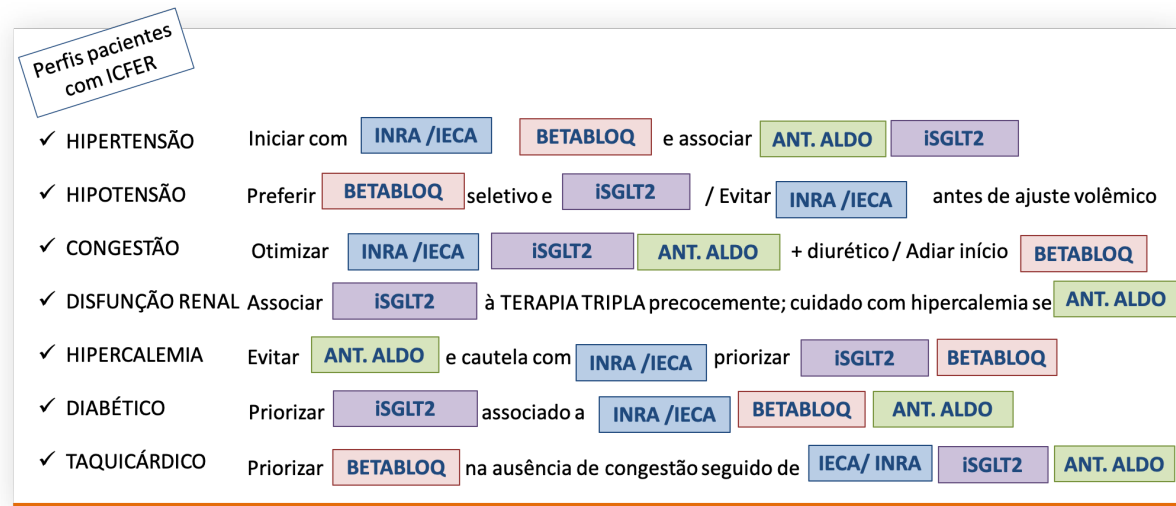


Figura 3 – Manejo clínico de pacientes com IC FER de acordo com características individuais. IC FER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; Betabloq: betabloqueadores; Ant. Aldo: antagonista de aldosterona; iSGLT2: inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2; INRA: inibidor da neprilisina e bloqueador dos receptores de angiotensina II.

Referências

- Marcondes-Braga FG, Ramires FJA, Figueiredo EL, Figueiredo Neto JA, Beck-da-Silva L, Rassi S. Emerging Topics in Heart Failure: New Era of Pharmacological Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):956-60. doi: 10.36660/abc.20201106.
- 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(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
- Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. 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(10):685-91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
- Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
- Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-controlled Study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
- Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency at Discharge After Acute Heart Failure: a Multicentre, Double-blind, Randomised, Controlled Trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, et al. Estimating Lifetime Benefits of Comprehensive Disease-modifying Pharmacological Therapies in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Comparative Analysis of Three Randomised Controlled Trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
- Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure. *Cell Metab.* 2019;30(5):847-9. doi: 10.1016/j.cmet.2019.10.008.
- Packer M, McMurray JJV. Rapid Evidence-based Sequencing of Foundational Drugs for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):882-894. doi: 10.1002/ehf.2149.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

19. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
20. Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, Bristow M, Carson PE, Felker GM, et al. Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory. *JACC Heart Fail*. 2021;9(1):1-12. doi: 10.1016/j.jchf.2020.10.014.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Sequenciamento do Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER): Abordagem Baseada em Perfis Clínicos

Sequencing of Pharmacotherapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Profile-Based Approach

Luís Beck-da-Silva^{1,2} 

Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),² Porto Alegre, RS – Brasil

Uma Breve História do Tratamento da IC

O tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) até 1987 era:

- Recomendação de dieta hipossódica;
- Diuréticos para as manifestações de congestão;
- Digoxina;
- Descanso.

Nenhuma destas recomendações acima possuía embasamento epidemiológico-clínico e eram, sim, baseadas no conhecimento fisiopatológico da doença à época, no efeito farmacológico das medicações e em bom-senso.

Em 1987 inicia-se uma nova era do tratamento da IC com a publicação do primeiro ensaio clínico randomizado de grande monta que se preocupou em testar uma droga que teria a capacidade de inibir um eixo hormonal envolvido na causação, manutenção e incremento de risco da doença. Este eixo era o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e a droga era o enalapril.¹ Naquele momento, a adição de uma droga ao tratamento clínico de pacientes com IC era capaz de reduzir o risco relativo de morte em 50%.

Subsequentemente, a história do tratamento da IC mudaria consistentemente. Se inibir o SRAA gerou uma resposta tão significativa e relevante, inibir o sistema adrenérgico, sabidamente ativado nos pacientes com IC, seria a próxima hipótese a ser testada. À época, os livros-texto de Medicina contraindicavam o uso de bloqueadores adrenérgicos em paciente com IC, pois a lógica era de que eles piorariam o desempenho ventricular e o

quadro clínico dos pacientes. Pesquisadores escandinavos persistiram na hipótese de que o bloqueio adrenérgico seria benéfico e sabemos o desfecho deste capítulo da história do tratamento da IC. Sucederam-se ensaios clínicos randomizados multicêntricos testando β -bloqueadores em pacientes com IC e descobrimos a segunda classe de drogas capazes de mudar a história natural da doença.²⁻⁴

A progressão do entendimento fisiopatológico e a noção crescente de inibir hormônios contra regulatórios com efeito nocivo sobre a doença progredia. A inibição adicional do SRAA foi a nova hipótese após a confirmação dos β -bloqueadores.⁵ A espironolactona, em dose baixa, explorando mais seu efeito hormonal do que seu efeito diurético, foi a próxima droga com benefício sobre o prognóstico da IC definitivamente comprovado.⁶

Após a publicação do RALES⁶ e a rápida implementação deste conhecimento na prática clínica, vivemos um período de quase 20 anos de aparente estagnação no tratamento farmacológico da IC. As inovações mais relevantes deste período ou não apresentavam efeito isolado sobre a mortalidade,⁷ ou beneficiavam apenas subgrupos específicos.⁸

Por duas décadas, o tratamento básico dos pacientes com IC constituía-se em um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), um β -bloqueador e espironolactona.

Nova era no Tratamento da IC

Uma nova era contemporânea no tratamento da IC se inicia com a chegada de novas drogas com efeito no prognóstico dos pacientes com IC.

– Inibidores da Neprilisa e Receptores da Angiotensina (INRA). *Angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNI)*

Sabemos da inequívoca evidência estabelecida por pelo menos dois estudos de larga escala com enalapril que mostraram que a interferência com o sistema renina-angiotensina reduz a mortalidade em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida.^{1,9} Esta abordagem foi reforçada por ensaios com inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) em pacientes com insuficiência cardíaca e/ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo após um infarto agudo do miocárdio.^{10,11}

Palavras-chave

Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose; Antagonistas Adrenérgicos beta; Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides.

Correspondência: Luís Beck-da-Silva •

Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Rua

Ramiro Barcelos, 2350. CEP 90035-003, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: lbneto@hcpa.edu.br, luisbeckdasilva@gmail.com

Artigo recebido em 01/02/2022, revisado em 14/02/2022, aceito em 14/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220007>

Subsequentemente, a nova hipótese considerada no tratamento da IC foi o de inibir a degradação dos peptídeos natriuréticos (BNP) e outras peptídeos vasoativos com efeitos potencialmente “compensatórios” através da inibição da Neprilisina e observar seu efeito clínico. Ao inibirmos a degradação do BNP, teremos mais BNP circulante e consequentemente mais vasodilatação e natriurese mediados pelo BNP endógeno. O estudo PARADIGM-HF veio a testar um inibidor da Neprilisina, nomeado sacubitril, associado a valsartana, um conhecido BRA, na comparação direta com enalapril no tratamento de pacientes com IC. Este grande ensaio clínico multicêntrico, randomizado, com mais de 7000 pacientes estabeleceu a superioridade de sacubitril/valsartana sobre o enalapril, estabelecendo assim a importância da inibição simultânea da Neprilisina em adição à inibição do SRAA.¹² Quando comparado com enalapril, a magnitude da redução de risco relativo com sacubitril/valsartana foi de 20% para mortalidade cardiovascular e 20% para hospitalizações por insuficiência cardíaca, sendo ambos os efeitos demonstrados em nível de evidência estatisticamente significativo ($p < 0,00001$). Quando realizada uma suposta comparação com placebo, os benefícios estimados de sacubitril/valsartana são uma redução de 30 a 35% na morte cardiovascular e uma redução de 45 a 50% nas hospitalizações por IC.¹³

– Inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (ISGLT2). *Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i).*

Esta inovadora classe de drogas, inicialmente testadas como drogas antidiabéticas,¹⁴ vêm a ser uma recente inovação no tratamento farmacológico da IC.

Dois estudos (DAPA-HF e EMPEROR-Reduced) demonstraram uma redução de 30% no risco de hospitalizações por IC quando os pacientes foram tratados com dapagliflozina ou empagliflozina comparados a placebo.^{15,16} O benefício destas drogas se deu tanto em pacientes diabéticos com IC bem como em pacientes não diabéticos com IC em magnitude semelhante.

Além disso, os ISGLT2 demonstraram reduzir o risco de morte cardiovascular ou mortalidade total em ensaios clínicos de pacientes com IC crônica, diabetes tipo 2 e doença renal crônica.¹⁵⁻¹⁷

Após a publicação destes estudos pivotais, o benefício na sobrevida foi apoiado por uma meta-análise de estudos em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida e uma meta-análise de estudos em pacientes com diabetes.^{18,19}

Com estas evidências, os ISGLT2 passam a ser um quarto pilar no tratamento clínico da IC, ao lado de IECA/ARNI, β -bloqueadores e espironolactona.

Sequenciamento do Tratamento da IC

Com o advento de cinco classes de drogas, distribuídas em quatro grandes pilares, com efeito consistente no incremento de sobrevida dos pacientes, surge o conceito de sequenciamento. Apoiado em opiniões de especialista e em análises comparativas de ensaios clínicos discutiremos aqui “como fazer” uma prescrição cada vez mais prolixa.

Opção 1: sequenciamento histórico

O sequenciamento histórico procura reproduzir na prescrição do paciente a ordem histórica na qual os medicamentos foram sendo estudados. Iniciando-se, portanto, com IECA, seguido de β -bloqueadores e seguido de espironolactona. Subsequentemente trocar-se-ia IECA por ARNI e por fim adicionar-se-ia um ISGLT2.

Nesta opção:

- ✓ incrementa-se até a máxima dose tolerada de cada droga antes de passar para a próxima classe de drogas;
- ✓ requer grande número de visitas;
- ✓ Pode levar 6 meses ou mais para atingir o tratamento ótimo;
- ✓ Ocorre atraso de benefício.

Um argumento contra esta forma de sequenciamento, é de que as drogas fundamentais reduzem mortalidade já em doses baixas iniciais, de forma independente, e de que há efeito benéfico significativo já em menos de 30 dias. Assim sendo, não haveria justificativa para retardar o início de uma classe terapêutica.²⁰ Figura 1.

Opção 2: sequenciamento de Packer e McMurray

O sequenciamento recentemente proposto por Milton Packer e John McMurray,²⁰ propõe que o tratamento de IC seja iniciado com um β -bloqueador e um ISGLT2. Subsequentemente seriam adicionados ou ARNI ou espironolactona. Na presença de hipotensão, ARNI seria postergado e se hiperkalemia, espironolactona seria postergada. Figura 2.

As razões expostas pelos autores baseiam-se em parte em um arrazoado fisiopatológico, de que o sistema adrenérgico é o primeiro a ser ativado na cascata neuro-hormonal da IC e, portanto, deve ser o primeiro a ser inibido, e em parte por um arrazoado epidemiológico clínico baseado na evidência clara de prevenção de morte súbita demonstrada pelos β -bloqueadores. Os autores reconhecem a necessidade de alcançar euvolemia necessária para o início seguro dos β -bloqueadores e argumentam que o início concomitante de ISGLT2, uma classe com efeito no co-transportador de sódio-glicose no túbulo proximal do néfron e, portanto, com efeito diurético, compensaria o risco de piora da congestão atribuível aos β -bloqueadores.

Os argumentos de cautela ao sequenciamento de Packer e McMurray são basicamente os seguintes:

- ✓ grande parcela de pacientes, particularmente aqueles virgens de tratamento, apresentam-se inicialmente congestos e, portanto, não seriam candidatos ao início de β -bloqueador como droga inicial;
- ✓ grande parcela necessitará diuréticos para alcançar a euvolemia desejada, visto que o efeito diurético dos ISGLT2 é, no máximo, discreto;
- ✓ neste lapso de tempo enquanto não pudermos iniciar β -bloqueador, por que não iniciar um vasodilatador (ARNI ou IECA) para oferecermos este benefício de imediato aos pacientes? O sequenciamento de Packer e McMurray não contempla este frequente cenário clínico;

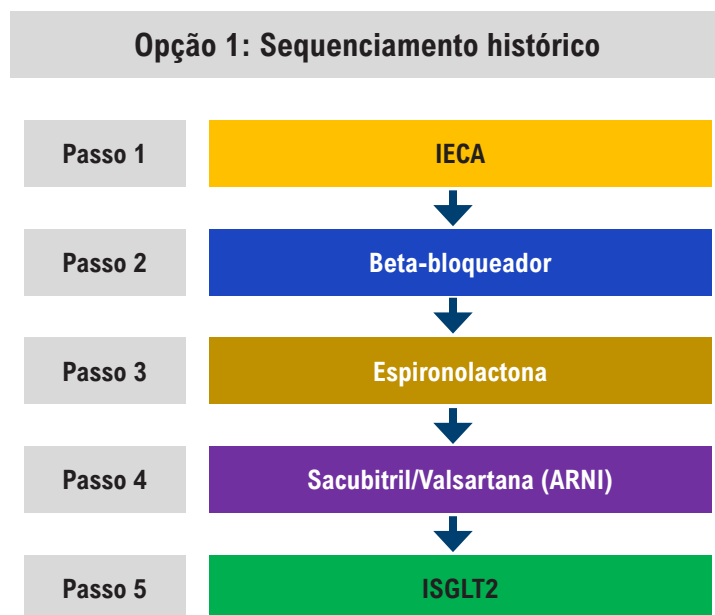


Figura 1 – Sequenciamento histórico do tratamento de IC. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ISGLT2: inibidor do co-transportador sódio-glicose 2.

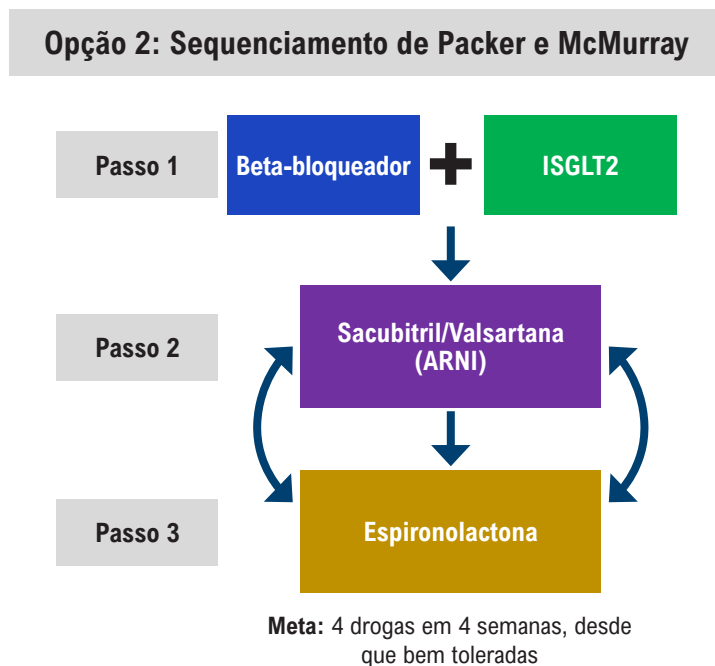


Figura 2 – Sequenciamento do tratamento de IC por Packer e McMurray. *Adaptado de M. Packer and J.J.V. McMurray. *European Journal of Heart Failure* (2021).²⁰

✓ do ponto de vista epidemiológico clínico, a hipótese de usar β -bloqueador como abordagem inicial para o tratamento farmacológico da IC foi especificamente testada no CIBIS III. Este ensaio clínico comparou uma abordagem de início de terapia com enalapril (IECA) com uma abordagem de início de terapia com bisoprolol (β -bloqueador). Vimos neste ensaio, que, embora o resultado tenha sido neutro, a terapia iniciada com β -bloqueador apresentou um aumento ($RR=1,25$) não estatisticamente significativo de hospitalizações por IC.

Portanto, o início com β -bloqueador não foi superior e teve tendência a aumento de hospitalizações.

Feitas estas considerações a favor e contra a uma sugestão fixa de sequenciamento de drogas para o início de tratamento clínico de IC, salienta-se que os próprios autores postularam que: “segurança e tolerância melhoram com o sequenciamento apropriado de classes”.²⁰ Com este intuito, procura-se a seguir discutir sobre o que seria o sequenciamento apropriado de classes e isto seria certamente adaptando prioridades a cada perfil clínico apresentado pelo paciente.

Opção 3: sequenciamento baseado em perfis clínicos

O início e o sequenciamento das drogas fundamentais para o tratamento apropriado do paciente com IC deve seguir algumas premissas básicas altamente fundamentadas em evidências epidemiológico-clínicas. São elas:

1. Existem cinco classes de drogas que devem completar quatro pilares fundamentais do tratamento: a. IECA ou ARNI; b. β -bloqueador; c. Espironolactona; d. ISGLT2
2. A magnitude do benefício de cada classe de drogas é independente do tratamento com outras classes. Um exemplo

contemporâneo desta evidência é a de que dentre os pacientes dos estudos DAPA-HF¹⁵ e EMPEROR Reduced,¹⁶ os sub-grupos em uso de ARNI ou sem ARNI tiveram benefícios semelhantes (Para desfecho composto de mortes cardiovasculares ou hospitalização por IC: $RR = 0,68$ [IC95% 0,53-0,89] com ARNI e $RR = 0,75$ [IC95% 0,68-0,84] sem ARNI).

3. As drogas fundamentais reduzem morbi-mortalidade já em doses baixas iniciais.²¹ Benefícios são relevantes e perceptíveis já nos primeiros 30 dias. Um exemplo é a grande separação nas curvas de sobrevida no estudo COPERNICUS visível já em 4 semanas e com dose média de 6,5 mg 2x/dia.²²

4. A adição de uma nova classe de drogas provê maior benefício que o aumento de dose de uma droga já em uso.²⁰

Consideradas estas premissas fundamentais, acredita-se que não se obtenha o mesmo resultado com a mesma sequência de drogas em todos os pacientes. Portanto, a Figura 3 expressa opções deste autor por drogas mais prioritárias ou menos com base no perfil clínico dos pacientes.

Mensagens para casa

O tratamento farmacológico da IC é baseado em quatro pilares com base no efeito prognóstico de drogas consideradas fundamentais.

Esforços devem ser feitos para priorizar o benefício de todas as drogas com o conceito que é “melhor um pouco de cada droga do que muito de poucas drogas”.

É recomendável que se inicie as quatro classes de drogas fundamentais em curto prazo (4-6 semanas).

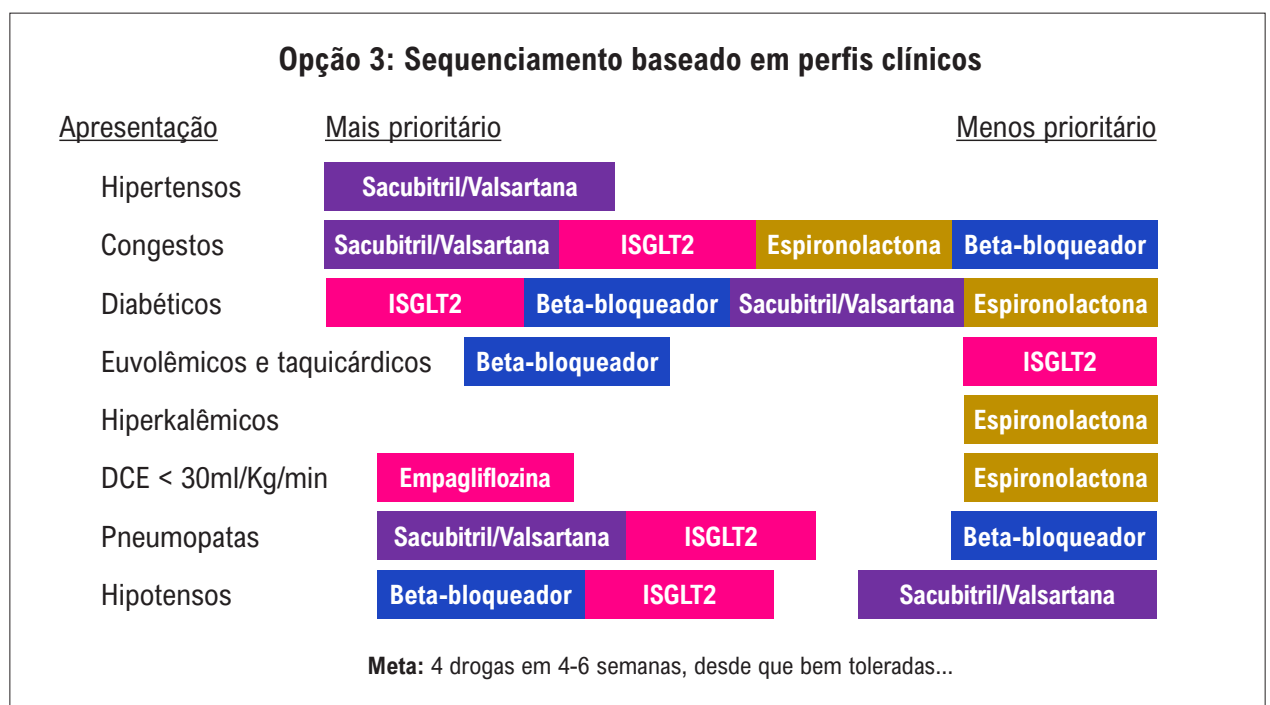


Figura 3 – Sequenciamento do tratamento de IC baseado em perfis clínicos. ISGLT2: Inibidores do co-transportador sódio-glicose 2; DCE: depuração de creatinina endógena.

Recomenda-se que o início e o sequenciamento do tratamento sejam feitos respeitando perfis clínicos de cada paciente a fim de aumentar tolerância, segurança e sucesso terapêutico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Beck-da-Silva L.

Potencial conflito de interesse

Participou de reuniões do conselho da Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis. Palestrante para Novartis,

Boehringer Ingelheim, Pfizer e Viphor. Apoio à pesquisa da Novartis, Boehringer Ingelheim, IONIS e AMGEN.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. 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(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
3. CIBIS-II Investigators Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
4. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
5. Pitt D. ACE Inhibitor Co-therapy in Patients with Heart Failure: Rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl N):107-10. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_n.107.
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
7. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-controlled Study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
8. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934.
9. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77. doi: 10.1056/NEJM199209033271001.
11. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-ventricular Systolic Function Intolerant to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: The
- CHARM-Alternative Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
13. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Greenlaw N, Lefkowitz M, et al. A Putative Placebo Analysis of the Effects of LCZ696 on Clinical Outcomes in Heart Failure. *Eur Heart J*. 2015;36(7):434-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu455.
14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
18. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
19. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 Inhibitors for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
20. Packer M, McMurray JJV. Rapid Evidence-based Sequencing of Foundational Drugs for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):882-94. doi: 10.1002/ehf.2149.
21. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril at Lower than Target Doses in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The PARADIGM-HF Trial. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(10):1228-34. doi: 10.1002/ehf.580.
22. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsí P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Tratamento Personalizado para Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Ivabradina, Nitrato/Hidralazina e Digoxina - Revisão Sistemática e Metanálise

Personalized Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Ivabradine, Nitrate/Hydralazine, and Digoxin – A Systematic Review and Meta-Analysis

Ivna Girard Cunha Vieira Lima¹  e Edimar Alcides Bocchi¹ 

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Introdução

Nos últimos 30 anos, o tratamento da insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida (ICFER) evoluiu consideravelmente. Devido a esses avanços, houve uma redução significativa na mortalidade ao longo do tempo e na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca crônica (ICC).¹

O bloqueio neuro-hormonal se tornou uma peça-chave no tratamento da ICC; no entanto, com o surgimento de novas terapias, como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), inibidores da neprilisina, ressinchronizadores e novos procedimentos, o número de opções disponíveis de tratamentos adicionais à terapia padrão aumentou consideravelmente. Porém, sabe-se que, historicamente, a iniciação de medicamentos que reduzem os desfechos na ICC é recomendada conforme a publicação dos estudos clínicos de eficácia. Atualmente, diante de várias opções, surgiu a seguinte pergunta clínica: é possível personalizar o tratamento adicional a partir das características clínicas do paciente? Esta metanálise visa a identificar populações de interesse nas quais os medicamentos poderiam ter um efeito benéfico incremental com a introdução dos remédios ivabradina, hidralazina e nitrato e digoxina.

Métodos

Este estudo teve como objetivo identificar, avaliar e resumir sistematicamente as evidências disponíveis de estudos clínicos randomizados (ECRs) dos medicamentos ivabradina, hidralazina/dinitrato de isossorbida e digoxina em pacientes adultos com ICFER quando comparados ao placebo ou à terapia medicamentosa otimizada em relação aos desfechos de mortalidade total, mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Hidralazina; Nitratos; Digoxina.

Correspondência: Ivna Girard Cunha Vieira Lima •

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. CEP 05403-900, Cerqueira César, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: ivna_cunha@hotmail.com

Artigo recebido em 21/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022.

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220008>

(IC), conforme determinado pela *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials*. Foram buscadas populações de interesse nas quais essas drogas parecem ser mais efetivas.

Critérios de inclusão

- Adultos com mais de 18 anos.
- Paciente com ICFER de qualquer etiologia.
- ECRs.
- Subanálises de ECRs.
- Data da publicação a partir de 2012, devido à publicação dos estudos de efetividade da droga de interesse ivabradina.
- Os estudos originais não obedecem ao critério de ano de realização do estudo.

Critérios de exclusão

- Pacientes com IC com fração de ejeção preservada aguda ou crônica descompensada.
- População pediátrica com menos de 18 anos.
- Estudos clínicos observacionais, relatos de casos ou protocolos pré-publicados.
- Data de publicação antes de 2012, para os trabalhos *post-hoc*.

Busca e fontes de informação

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed (MEDLINE) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) através de termos do Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para cada droga de interesse. A escolha dos trabalhos incluídos nesta revisão foi analisada por pares. A preferência de escolha foi por domínios de pesquisas. Os termos buscados foram:

• Ivabradina – Onde foram usados (“Heart Failure”[Mesh]) AND “Ivabradine”[Mesh]; em português: “insuficiência cardíaca” AND ivabradina.

• Hidralazina e Nitrato – Onde foram usados (“isosorbide-hydralazine combination”[Mesh]) AND “Heart Failure”[Mesh]; em português: “insuficiência cardíaca” AND hidralazina AND isossorbida.

• Digoxina – Onde foram usados (“Digoxin”[Mesh]) AND “Heart Failure”[Mesh]; em português: “insuficiência cardíaca” AND digoxina.

Apenas trabalhos em inglês e português foram incluídos na pesquisa. A busca por duplicatas foi realizada

inicialmente para remover trabalhos presentes nas duas bases de dados. Os dados serão reportados separadamente para cada droga de interesse. O estudo original de cada droga foi adicionado na revisão para comparação dos riscos relativos; a busca foi realizada através dos operadores booleanos “OR” e “AND”.

Processo de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada através da seleção de estudos que contemplassem subgrupos de interesse para a identificação de populações nas quais o tratamento pudesse ter um desempenho diferente daquele do trabalho inicial. As informações de interesse retiradas de cada trabalho foram reportadas e armazenadas através de tabelas.

Risco de viés em cada estudo

Uma limitação das revisões sistemáticas está relacionada ao risco de viés dos estudos selecionados. Nesta metanálise, todos os estudos foram analisados através do instrumento de risco de viés da Cochrane (*risk of bias tool*). Os critérios utilizados foram: análise de viés de seleção, análise quanto ao cegamento, análise de desempenho, viés de detecção, avaliação de dados incompletos e viés de relato.

Medidas de resumo e síntese dos dados

Para esta metanálise, usamos como diretriz o manual da Cochrane para revisões sistemáticas das intervenções. Para os desfechos dicotômicos, os resultados foram expressos como *odds ratio* (OR) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para os desfechos contínuos, foram descritos dados agrupados com a diferença média ponderada e IC95%. A heterogeneidade dos resultados entre os estudos foi avaliada através do teste do qui-quadrado padrão, com significância definida em $p < 0,10$, e da estatística I^2 , com significância fixada em $I^2 > 50\%$. Utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel para a análise estatística devido à ampla variabilidade clínica e populacional dos estudos. O viés de publicação foi avaliado pelo gráfico do funil. Todas as análises foram realizadas no software Revman versão 5.0 (Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Para avaliar o efeito do caráter metodológico dos estudos sobre os resultados desta metanálise, o peso (*weight*) dos componentes dessas características em nossa metanálise foi avaliado pela análise de sensibilidade.

Resultados

Análise qualitativa

Os estudos selecionados para a avaliação das populações de interesse foram, em sua maioria, identificados durante a busca por tratamentos com ivabradina. Para esse medicamento, todos os estudos selecionados eram análises *post-hoc* do estudo original SHIFT.

A busca resultou em 207 estudos, aos quais foram adicionados outros 37 estudos retirados da BVS. Um total de 131 duplicatas foram removidas. Após a leitura dos títulos, 99 artigos foram selecionados para *screening*, dos quais 70 foram excluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, foi realizada a leitura completa dos 29 artigos restantes, resultando na classificação e inclusão de nove artigos para análise quantitativa e qualitativa, conforme demonstrado na Figura 1.

A busca por estudos com digoxina resultou em 31 artigos. Após a leitura dos resumos, 16 artigos foram selecionados para *screening*, dos quais seis foram excluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Após a leitura completa dos 10 artigos restantes, três foram classificados e incluídos para análise quantitativa.

Foram encontrados 16 estudos que abordavam a combinação hidralazina/nitrato. Após a leitura do título, 12 artigos foram selecionados para *screening*, dos quais nove foram excluídos após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Dos três artigos restantes, dois foram classificados e incluídos para análise quantitativa após a leitura completa.

Características dos estudos

Nas Tabelas 1 e 2, estão apresentadas as características resumidas dos estudos incluídos. Os critérios avaliados foram os seguintes: tamanho amostral, porcentagem de pacientes do gênero masculino, critérios de inclusão de cada estudo, porcentagem de uso de betabloqueador, porcentagem de uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), porcentagem de uso de diuréticos e porcentagem de uso de antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM).

Risco de viés

Todos os estudos incluídos nesta metanálise foram análises *post-hoc* dos estudos originais SHIFT, DIG e A-HEFT. Tanto o risco de viés de seleção, devido aos estudos incluírem populações de interesse, quanto o viés de cegamento foram considerados alto em todos os estudos.

Síntese dos resultados

Resultados ivabradina

Para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC, foram identificados nove ECRs. As subpopulações de interesse encontradas foram: população chagásica, com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e ICC avançada; população com doença pulmonar obstrutiva crônica, com frequência cardíaca (FC) acima de 77 batimentos por minuto (bpm) e em uso de menos de 50% da dose máxima de betabloqueador; diabéticos; e aqueles que estavam ou não em uso de carvedilol.

No total, o número de eventos para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC foi de 2.423

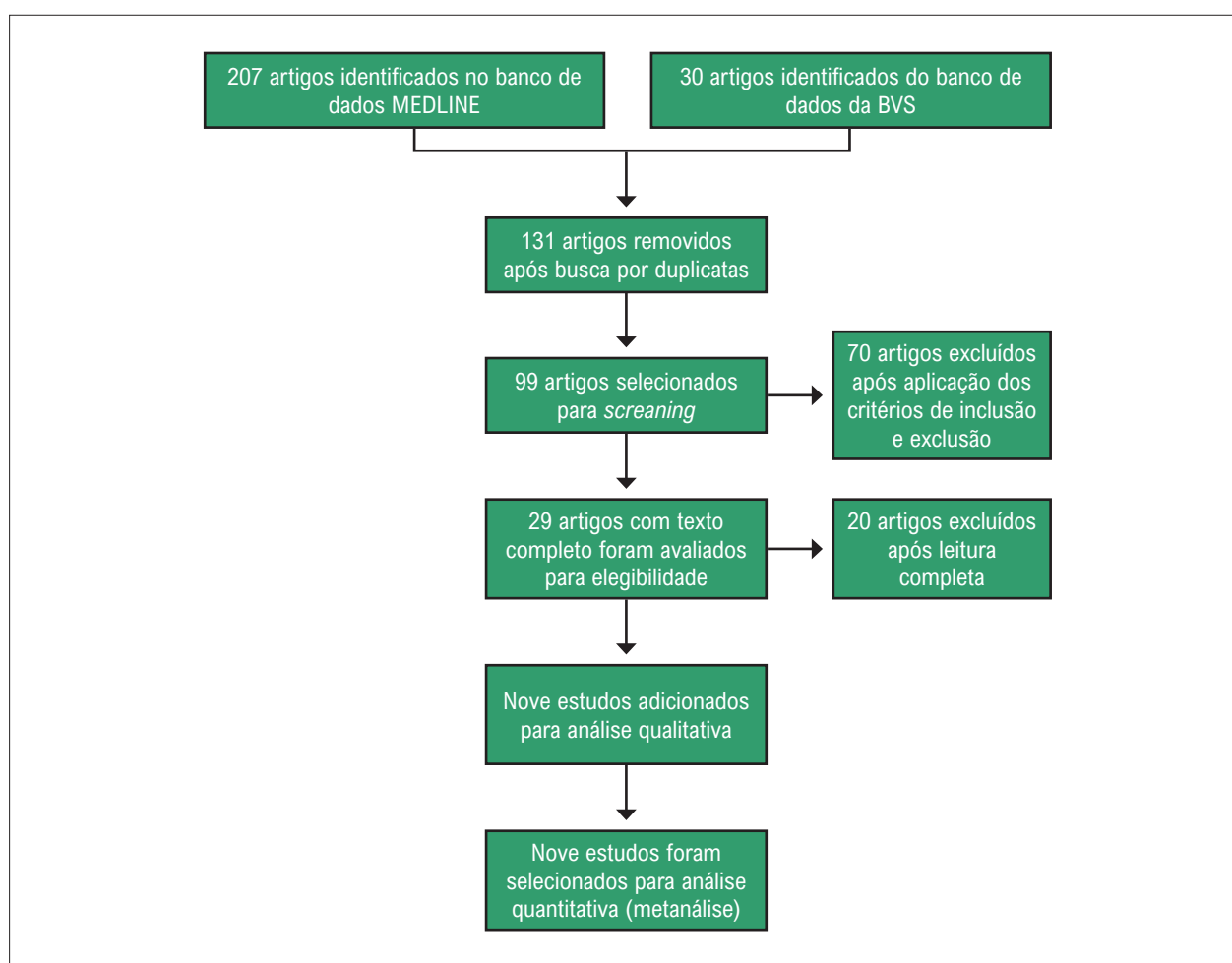


Figura 1 – Diagrama PRISMA para seleção dos estudos da droga ivabradina.

para o grupo ivabradina e 3.346 para o grupo controle. A ivabradina reduziu significativamente o desfecho composto, com $OR = 0,77$ ($Z = 8,32$, $p < 0,0001$ e $IC95\% 0,72-0,82$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 0\%$ (Figura 2).

No total, o número de eventos para o desfecho de morte por causa cardiovascular foi de 1.288 para o grupo ivabradina e 1.727 para o grupo controle. A ivabradina reduziu significativamente o desfecho, com $OR = 0,83$ ($Z = 2,91$, $p = 0,004$ e $IC95\% 0,73-0,94$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 53\%$ (Figura 3).

Para o desfecho de hospitalização por ICC, o total de eventos identificados para o grupo ivabradina foi de 1.621 em comparação a 2.380 no grupo controle, com diferença significativa entre os grupos ($OR = 0,72$; $Z = 8,99$, $p = < 0,00001$ e $IC95\% 0,67-0,78$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 0\%$ (Figura 4).

Resultados digoxina

Para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC, foram encontrados três ECRs, sendo adicionado o

trabalho de IC avançada duas vezes devido a informações relacionadas a pacientes com classe funcional da New York Heart Association (NYHA) III e IV e fração de ejeção $< 25\%$.

No total, o número de eventos para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC foi de 1.495 para o grupo digoxina e 1.748 para o grupo controle. A digoxina reduziu significativamente o desfecho composto, com $OR = 0,76$ ($Z = 2,41$, $p = 0,02$ e $IC95\% 0,61-0,95$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 81\%$ (Figura 5).

Para o desfecho de morte cardiovascular, o total de eventos foi de 2.029 para o grupo digoxina e 1.998 para o grupo controle, sem diferença significativa entre os grupos ($OR = 1,02$; $Z = 0,57$, $p = 0,57$ e $IC95\% 0,95-1,10$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 0\%$. Nessa análise, o trabalho original (DIG Trial) foi incluído (Figura 6).

Para o desfecho de hospitalização por ICC, o total de eventos para o grupo digoxina foi de 1.936 em comparação a 2.547 no grupo controle, com diferença significativa entre os grupos ($OR = 0,67$; $Z = 7,47$, $p = < 0,00001$ e $IC95\% 0,60-0,74$). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 47\%$. Nessa análise, o estudo original (DIG Trial) foi incluído (Figura 7).

Tabela 1 – Característica dos estudos selecionados

Estudo (referência)	Tamanho da amostra (n)	Idade média	Sexo masculino (%)	Crterios de incluso
Bouabdallaoui et al. ²	1.657	59.5 +/- 11	66	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >77 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador.
Bocchi et al. ³	20	62 +/- 11	65	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. Chagasicos.
Komajda et al. ⁴	1.979	62 +/- 9.8	75	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. Diabeticos.
Bocchi et al. ⁵	1.318	59.3 +/- 11	77	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70 bpm, ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. Em uso de carvedilol.
Borer et al. ⁶	712	60 +/- 12.2	77	ICFER, NYHA IV ou FE <20%, FC >70 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador.
Tavazzi et al. ⁷	730	65.2 +/- 9.5	81	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70 bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. Com DPOC.
Reil et al. ⁸	912	62 +/- 10.6	69	ICFER <35%, NYHA II-IV, FC >70bpm e ritmo sinusal apesar de dose mxima tolerada de betabloqueador. BRE.
Swedberg et al. ⁹	1.624	60 +/- 11.5	77.2	ICFER <35%, NYHA II- V, FC >70 bpm e ritmo sinusal dose de betabloqueador.
Gheorghiade et al. ¹⁰	1.118	65+/- 11	81	Pacientes com FE <25% e diagnstico de insuficiencia cardiaca.
Gheorghiade et al. ¹¹	1.127	63 +/- 11	73	Pacientes com FE <45%, diagnstico de insuficiencia cardiaca e NYHA III e IV.
Abdul-Rahim et al. ¹²	1.195	64 +/- 10.6	71.1	Pacientes com FE >45% foram inscritos em um estudo auxiliar realizado paralelamente ao estudo principal.
Abdul-Rahim et al. ¹³	1.933	64.2	73.6	Pacientes diabeticos com FE ≤45% e em ritmo sinusal. O diagnstico de insuficiencia cardiaca baseou-se em sintomas clinicos atuais ou passados (limitacao de atividade, fadiga e dispnea ou ortopedia), sinais (edema, pressao venosa jugular elevada, estertores ou ritmo galope) ou evidencia radiologica de congestao pulmonar.
Mitchell et al. ¹⁴	183	61 +/- 12	68	NYHA III ou IV por pelo menos 3 meses – subpopulacao com FA. Evidencias de disfuncao ventricular esquerda nos 6 meses anteriores a randomizacao e FE <35% ou FE em repouso <45%, com DDfVE >2,9 cm/m ² da area da superficie corporal ou >6,5 cm por ecocardiografia.
Taylor et al. ¹⁵	157	72 +/- 5.7	52	NYHA III ou IV por pelo menos 3 meses – subpopulacao com mais de 65 anos. Evidencias de disfuncao ventricular esquerda nos 6 meses anteriores a randomizacao e uma fracao de ejeção <35% ou uma FE de repouso <45%, com DDfVE >2,9 cm/m ² da area da superficie corporal ou >6,5 cm por ecocardiografia.
Taylor et al. ¹⁶	1.050	56 +/- 12.7	55.8	Afrodescendentes com classe funcional da NYHA III ou IV por pelo menos 3 meses – evidencias de disfuncao ventricular esquerda nos 6 meses anteriores a randomizacao e FE <35% ou FE em repouso <45%, DDfVE >2,9 cm/m ² da area da superficie corporal ou >6,5 cm por ecocardiografia.

Bpm: batimentos por minuto; DDfVE: diametro diastolico final do ventriculo esquerdo; FA: fibrilacao atrial; FC: frequencia cardiaca; FE: fração de ejeção; ICFER: insuficiencia cardiaca com fração de ejeção reduzida; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados

Estudo (referência)	Uso de betabloqueador (%)	Uso de iECA (%)	Uso de diurético (%)	Uso de espironolactona (%)
Bouabdallaoui et al. ²	86,1	89,7	---	63,1
Bocchi et al. ³	90	56	94	83
Komajda et al. ⁴	90	91	86	---
Bocchi et al. ⁵	100	77	88	70
Borer et al. ⁶	87	78	90	---
Tavazzi et al. ⁷	68	80	91	---
Reil et al. ⁸	89,9	77	90,6	---
Swedberg et al. ⁹	100	78,6	82,1	62,1
Gheorghiade et al. ¹⁰	---	95	88	---
Gheorghiade et al. ¹¹	---	95	84	---
Abdul-Rahim et al. ¹²	---	90,5	70,4	7,6
Abdul-Rahim et al. ¹³	---	94,9	84,7	7,8
Mitchell et al. ¹⁴	83	89	94	38
Taylor et al. ¹⁵	76,4	63,7	89,2	37,6
Taylor et al. ¹⁶	74,1	69,4	88	40,2

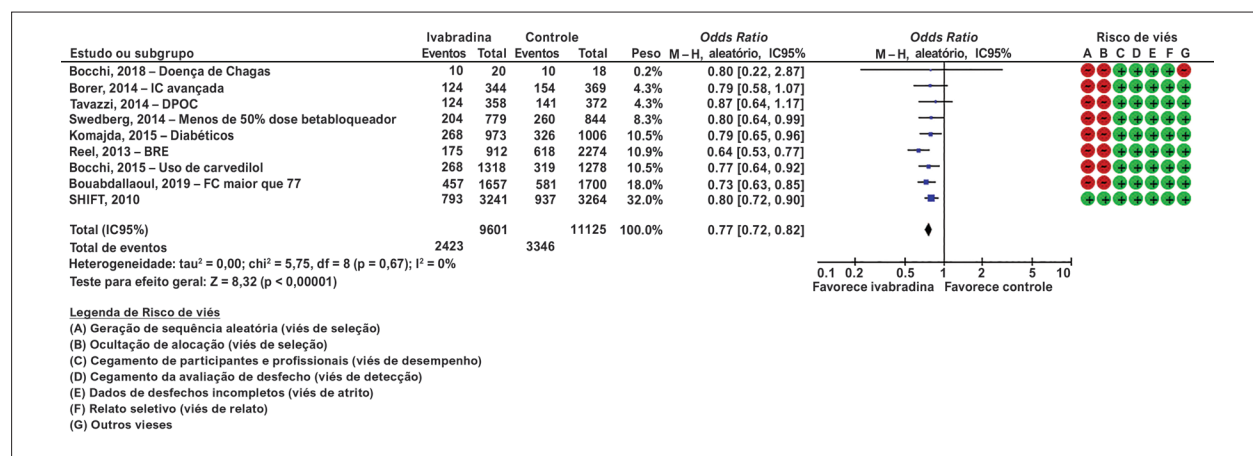


Figura 2 – Forest plot do desfecho combinado de morte e hospitalização para ivabradina e análise de viés dos estudos. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.

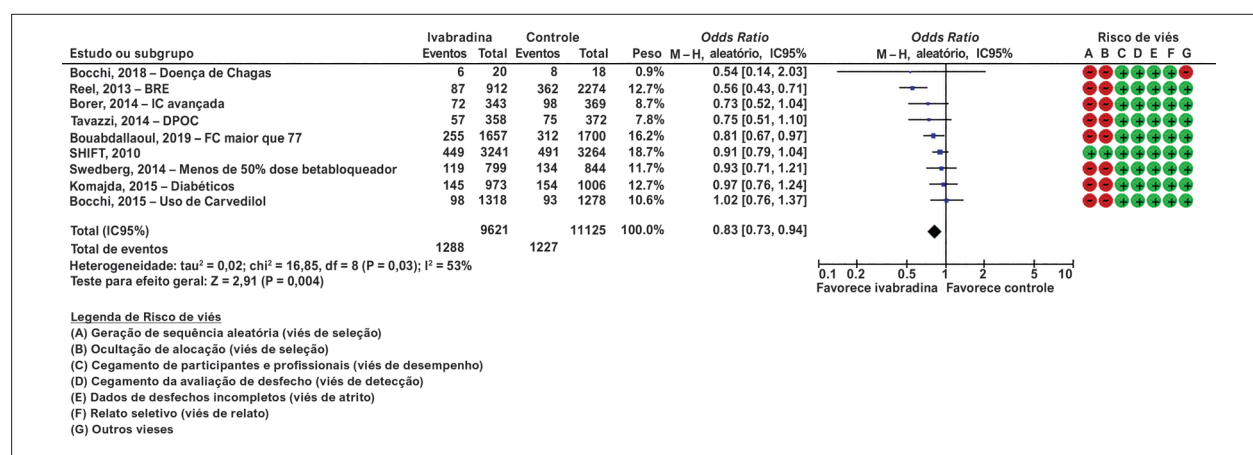
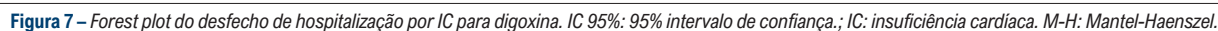
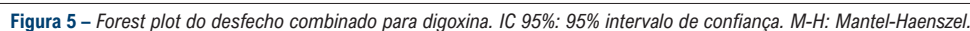
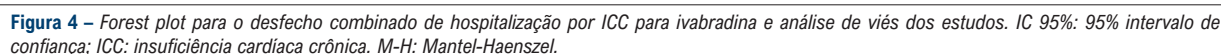


Figura 3 – Forest plot do desfecho de morte por causa cardiovascular para ivabradina e análise de viés dos estudos. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.



Resultados hidralazina e nitrato

Para as avaliações dos desfechos, foram identificadas duas populações de interesse para a combinação medicamentosa hidralazina e nitrato: pacientes com fibrilação atrial e pacientes com mais de 65 anos. O peso desses estudos foi pequeno em relação ao estudo original A-HEFT, incluído na análise; logo, os resultados encontrados podem ter sido influenciados pelo maior número de pacientes do trabalho original.

No total, o número de eventos para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC foi de 235 para o grupo hidralazina e nitrato e de 324 para o grupo controle. A combinação hidralazina e nitrato reduziu significativamente o desfecho composto, com OR = 0,62 ($Z = 4,49$, $p < 0,0001$ e IC95% 0,50-0,76). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 0\%$ (Figura 8).

Para o desfecho de morte cardiovascular, o total de eventos foi de 47 para o grupo hidralazina e nitrato e 84 para o grupo controle. A combinação hidralazina e nitrato reduziu significativamente o desfecho composto, com OR = 0,54 ($Z = 3,22$, $p < 0,001$ e IC95% 0,37-0,79). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 0\%$ (Figura 9).

Para o desfecho de hospitalização por ICC, o total de eventos para o grupo hidralazina e nitrato foi de 148 em comparação a 218 no grupo controle, com diferença significativa entre os grupos (OR = 0,62; $Z = 4,0$, $p < 0,0001$ e IC95% 0,49-0,78). A heterogeneidade calculada foi de $I^2 = 47\%$. Nessa análise, o estudo original (A-HEFT) foi incluído (Figura 10).

Discussão e limitações

Nós realizamos uma metanálise de ensaios *post-hoc* de ECRs, buscando subpopulações de interesse nas quais as drogas ivabradina, hidralazina e nitrato e digoxina pudessem ter um desempenho melhor do que na população geral dos ensaios iniciais SHIFT (ivabradina), A-HEFT (hidralazina e nitrato) e DIG (digoxina), a fim de tentar encontrar uma melhor forma de personalização do tratamento para ICFER atualmente.

Para o desfecho combinado de morte ou hospitalização por ICC, a droga ivabradina teve uma medida de efeito semelhante na maioria dos subgrupos. No entanto, em pacientes diabéticos, que não toleravam mais do que 50% da dose máxima de betabloqueador; pacientes com BRE; pacientes que não usavam carvedilol; e pacientes com FC

acima de 77 bpm, o desempenho do medicamento foi melhor do que na população geral. Isso demonstra um potencial efeito benéfico da ivabradina em relação ao controle da FC, um importante marcador de risco de morte em pacientes com ICFER. É importante ressaltar que, para o desfecho de morte cardiovascular, foi identificada uma heterogeneidade acima de 50% entre os estudos.

Para a droga digoxina, houve uma redução consistente no desfecho de hospitalização por IC em pacientes que utilizaram o medicamento, sendo que, na população com IC avançada, que engloba pacientes com NYHA III e IV e FE < 25%, o desempenho da droga foi melhor do que no estudo original. No entanto, para a mortalidade por causa cardiovascular, nosso estudo não conseguiu identificar nenhuma subpopulação na qual o medicamento tenha apresentado benefício ou desempenho superior ao do estudo DIG. O possível benefício em hospitalização encontrado com o uso dos digitálicos em pacientes com IC avançada pode ser decorrente de múltiplos mecanismos; uma possível explicação é o mecanismo inotrópico positivo dos glicosídeos, além do controle da FC. Porém, é importante salientar que o benefício do tratamento pode ter sido atenuado por possíveis efeitos colaterais relacionados à toxicidade da medicação; os desfechos de segurança não foram avaliados no presente estudo.

Para a combinação hidralazina e nitrato, nas duas populações identificadas, os efeitos benéficos apresentaram um grande intervalo de confiança, levando à consideração de um possível efeito do acaso nos achados. No entanto, na população afrodescendente incluída no ensaio A-HEFT, utilizado para comparação, a combinação de drogas conseguiu reduzir o desfecho combinado de morte e hospitalização de maneira consistente em relação ao grupo controle, favorecendo essa recomendação já publicada em diretrizes previamente.

Conclusão

O objetivo desta metanálise não é substituir as indicações clássicas das drogas já publicadas em diretrizes, mas encontrar subpopulações de interesse. Até onde sabemos, essa estratégia de busca é inovadora.

A ivabradina, em relação ao desfecho combinado, apresentou melhor desempenho em pacientes diabéticos, que não toleravam mais do que 50% da dose máxima de betabloqueador; pacientes com BRE; pacientes que

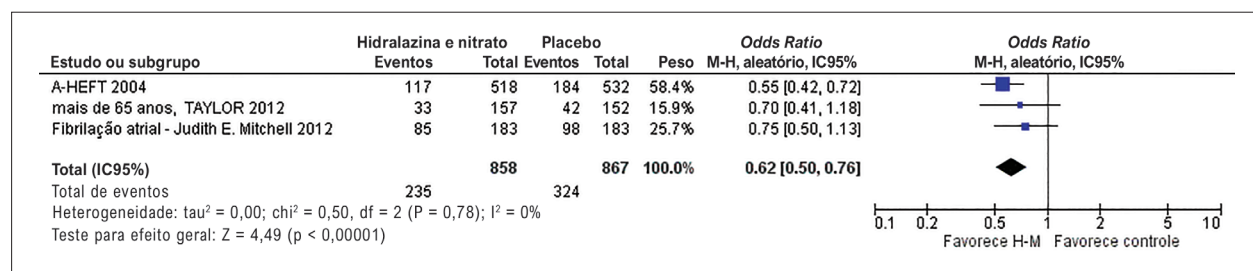


Figura 8 – Forest plot do desfecho combinado para hidralazina e nitrato. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.

Carta Científica

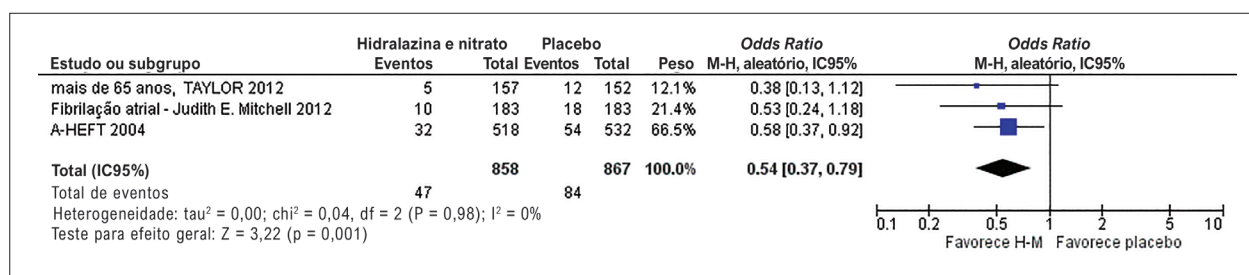


Figura 9 – Forest plot do desfecho de morte cardiovascular para hidralazina e nitrato. IC 95%: 95% intervalo de confiança. M-H: Mantel-Haenszel.

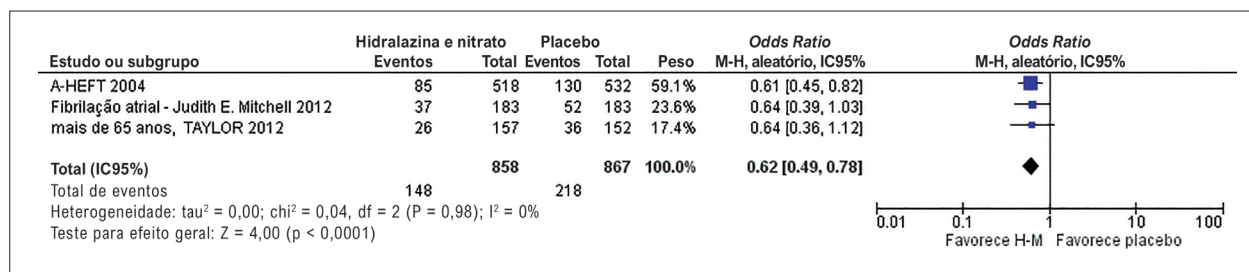


Figura 10 – Forest plot do desfecho de hospitalização por IC para hidralazina e nitrato. IC 95%: 95% intervalo de confiança.; IC: insuficiência cardíaca. M-H: Mantel-Haenszel.

não utilizavam carvedilol; e pacientes com FC acima de 77 bpm do que na população geral. Para a digoxina, em relação ao desfecho de hospitalização, a população com IC avançada, que engloba pacientes com NYHA III e IV e FE < 25%, obteve maior benefício com o medicamento do que a população do estudo original. Finalmente, para a combinação hidralazina e nitrato em relação ao desfecho combinado, as populações estudadas obtiveram efeito benéfico semelhante ao do estudo original.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima IGCV, Bocchi EA; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Lima IGCV.

Referências

- Abdin A, Bauersachs J, Frey N, Kindermann I, Link A, Marx N, et al. Timely and Individualized Heart Failure Management: Need for Implementation Into the New Guidelines. Clin Res Cardiol. 2021;110(8):1150-8. doi: 10.1007/s00392-021-01867-2.
- Bouabdallaoui N, O'Meara E, Bernier V, Komajda M, Swedberg K, Tavazzi L, et al. Beneficial Effects of Ivabradine in Patients with Heart Failure, Low Ejection Fraction, and Heart Rate Above 77 b.p.m. ESC Heart Fail. 2019;6(6):1199-207. doi: 10.1002/ehf2.12513.
- Bocchi EA, Rassi S, Guimarães GV. Safety Profile and Efficacy of Ivabradine in Heart Failure Due to Chagas Heart Disease: A Post Hoc Analysis of the SHIFT Trial. ESC Heart Fail. 2018;5(3):249-56. doi: 10.1002/ehf2.12240.
- Komajda M, Tavazzi L, Francq BC, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Patients with Chronic Systolic Heart Failure and Diabetes: an Analysis from the SHIFT Trial. Eur J Heart Fail. 2015;17(12):1294-301. doi: 10.1002/ehf.347.
- Bocchi EA, Böhm M, Borer JS, Ford I, Komajda M, Swedberg K, et al. Effect of Combining Ivabradine and β -Blockers: Focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. Cardiology. 2015;131(4):218-24. doi: 10.1159/000380812.
- Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L, et al. Efficacy and Safety of Ivabradine in Patients with Severe Chronic Systolic Heart Failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol. 2014;113(3):497-503. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.033.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

7. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Lainscak M, et al. Clinical Profiles and Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Efficacy and Safety Analysis of SHIFT Study. *Int J Cardiol.* 2013;170(2):182-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.068.
8. Reil JC, Robertson M, Ford I, Borer J, Komajda M, Swedberg K, et al. Impact of Left Bundle Branch Block on Heart Rate and its Relationship to Treatment with Ivabradine in Chronic Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):1044-52. doi: 10.1093/eurjhf/hft072.
9. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients with Congestive Heart Failure: Is there an Influence of Beta-blocker Dose?: Findings from the SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(22):1938-45. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.020.
10. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow CC, Greene SJ, Greenberg BH, Liu PP, et al. Anticoagulation in Heart Failure: Current Status and Future Direction. *Heart Fail Rev.* 2013;18(6):797-813. doi: 10.1007/s10741-012-9343-x.
11. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Ambrosy A, Böhm M, Campia U, Cleland JG, et al. Current Management and Future Directions for the Treatment of Patients Hospitalized for Heart Failure with Low Blood Pressure. *Heart Fail Rev.* 2013;18(2):107-22. doi: 10.1007/s10741-012-9315-1.
12. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV. Effect of Digoxin in Patients with Heart Failure and Mid-range (borderline) Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1139-45. doi: 10.1002/ejhf.1160.
13. Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ. Efficacy and Safety of Digoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction According to Diabetes Status: An Analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) Trial. *Int J Cardiol.* 2016;209:310-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.074.
14. Mitchell JE, Tam SW, Trivedi K, Taylor AL, O'Neal W, Cohn JN, et al. Atrial Fibrillation and Mortality in African American Patients with Heart Failure: Results from the African American Heart Failure Trial (A-HeFT). *Am Heart J.* 2011;162(1):154-9. doi: 10.1016/j.ahj.2011.04.022.
15. Taylor AL, Sabolinski ML, Tam SW, Ziesche S, Ghali JK, Archambault WT, et al. Effect of Fixed-dose Combined Isosorbide Dinitrate/Hydralazine in Elderly Patients in the African-American Heart Failure Trial. *J Card Fail.* 2012;18(8):600-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.526.
16. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Novos Fármacos no Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: Vericiguat e Omecamtiv Mecarbil

New Drugs for Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Vericiguat and Omecamtiv Mecarbil

Mucio Tavares de Oliveira Jr.,¹  Antonio Carlos Pereira Barretto,¹  Carlos Henrique Del Carlo,¹  Sergio Jallad,¹ 
Mariana Silveira de Alcantara Chaud¹ 

Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹ São Paulo, SP – Brasil

As últimas décadas demonstraram um declínio na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), comparando-se os períodos de 1987 a 1991, de 1992 a 1996 e de 1997 a 2001, mas o mesmo não ocorreu na comparação de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) entre os mesmos períodos.¹ Mais recentemente um estudo com mais de 11.000 pacientes internados (3 ou 6 meses) reafirmou que a internação do paciente com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 45% concorre para aumento da mortalidade e da morbidade, principalmente dentro dos primeiros 3 meses (56% de internações). A mortalidade foi de 22,5% em 2 anos. Ficou claro mais uma vez que a presença de comorbidades aumenta a ocorrência de piora e especialmente a disfunção renal aumenta em 2 vezes a instabilidade da insuficiência cardíaca (IC). Na amostra toda, a terapia tripla foi detectada em apenas 14% dos pacientes e 1 em cada 6 pacientes evolui com piora da IC em 18 meses de seguimento.²

Nos últimos 2 ou 3 anos, houve o desenvolvimento e aprovação de novas opções terapêuticas, especialmente as terapêuticas medicamentosas, que melhoram significativamente a sobrevida e reduzem significativamente a internação ou reinternação dos pacientes com ICFER (PARADIGM, EMPEROR-Reduced, DAPA-HF).

Entretanto há ainda muito espaço para novas terapias que melhorem a sobrevida, mas também reduzam a chance de progressão para instabilidade e necessidade de internação ou visitas a unidades de emergência para tratamento de descongestão, mesmo sem a necessidade de posterior internação. Apesar do desenvolvimento a aprovação de novas drogas, dispositivos e tratamentos cirúrgicos, da ICFER, e também muito recentemente na estabilidade da ICFEP, ainda há necessidade de novas armas para tratamento desses pacientes.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Sobrevida; Hospitalização; Omecamtiv Mecarbil; Vericiguat.

Correspondência: Mucio Tavares de Oliveira Jr. •

Rua Itapeva, 202, conj 85 a 89. CEP 01332-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mucio@incor.usp.br

Artigo recebido em 08/02/2022, revisado em 14/02/2022, aceito em 02/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220009>

Aqui vamos abordar 2 novas drogas com novos mecanismos de ação que vieram aumentar nossa possibilidade de estabilizar esses pacientes e ainda evidências futuras de melhora de prognóstico.

Omecamtiv mecarbil - ativador da miosina

Durante as décadas de 80 e 90, diversas tentativas de tratamento a longo prazo com inotrópicos em pacientes com disfunção sistólica, resultaram quase sempre em aumento da mortalidade ou efeito neutro (milrinona via oral, infusão endovenosa de dobutamina), à exceção da levosimendana, quando usada em infusões intermitentes em pacientes com IC avançada, que não interferiu no prognóstico e evitou piora na qualidade de vida e reinternações.³

O omecamtiv mecarbil (OM) é um inotrópico cuja forma de atuação difere dos demais, não tendo relação com aumento do influxo de cálcio ou com o aumento da sensibilidade ao cálcio pelas fibras miocárdicas. A droga aumenta a contratilidade cardíaca por interação seletiva com miosina cardíaca, aumentando o número de moléculas disponíveis para se ligar à actina e produzir uma maior energia cinética no início da sístole, sem aumento no consumo de cálcio e/ou oxigênio. O OM se liga a um sítio que estabiliza a molécula, promovendo maior número de interações actina-miosina, aumentando a quantidade de energia gerada com cada sístole ventricular.⁴

Estudos pré-clínicos demonstraram melhora significativa no aumento do débito cardíaco, melhora da tensão miocárdica, diminuição dos volumes sistólicos e diastólicos finais, melhora da FEVE e redução de peptídeos natriuréticos.⁵

O estudo GALACTIC-HF (Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes through Improving Contractility in Heart Failure)⁶ avaliou se o tratamento oral com OM em pacientes com ICFER reduzia o risco de eventos de IC e morte cardiovascular. Foram incluídos 8.256 pacientes entre 18 e 85 anos, classe funcional pela New York Heart Association (NYHA) II, III ou IV e FEVE 35% ou menos. Os pacientes poderiam estar internados por IC, ter sido atendidos em pronto-socorro ou internados por IC até 1 ano antes. O requisito para o NT-proBNP era de, pelo menos, 400 pg/mL, ou BNP, pelo menos, 125 pg/mL e naqueles com fibrilação ou flutter atrial o nível de corte de NT-proBNP foi de 1200 pg/mL e o BNP de 375 pg/mL. As demais intervenções medicamentosas ou dispositivos poderiam ser indicados de acordo com o investigador.

O desfecho primário composto era de um evento de IC (visita a pronto-socorro ou internação por IC) ou morte cardiovascular e os desfechos secundários foram

morte cardiovascular, mudança na pontuação no Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), primeira hospitalização por IC e morte por qualquer causa.

A randomização foi feita 1:1 para placebo ou OM na dose de 25 mg, 37,5 mg ou 50 mg duas vezes ao dia de acordo com o nível plasmático da droga.

A idade média dos pacientes era de 64 anos. Um quarto deles foi incluído durante a hospitalização, 96% estavam em NYHA CF II ou III, a pressão sistólica média de 116 mmHg, FEVE média de 26%, o NT-proBNP de 2.000 pg/mL e a taxa de filtração glomerular de 58 mL/min/1,73 m². A prescrição das drogas que mudam o prognóstico era alta (4% com IECA, BRA ou INRA e 94% com BB), mas os iSGLT2 ainda em pequena proporção (2,5%). Os resultados demonstraram redução no desfecho composto primário de 37% no grupo OM e de 39% no grupo placebo (OR: 0,92; 0,86 a 0,99; $p = 0,03$), mas não houve diferença nos desfechos secundários de morte cardiovascular (19,6% versus 19,4%; OR: 1,01; 0,92 a 1,11), mudança no KCCQ, hospitalização por IC ou visita a pronto-socorro por IC (27,7% versus 28,7%). O grupo OM teve uma redução de 10% na mediana do NT-proBNP (Figura 1).

Uma análise post-hoc avaliou os resultados do GALACTIC-HF de acordo com quartis de FEVE: $\leq 22\%$ ($n = 2.246$), de 23% a 28% ($n = 2.210$), de 29% a 32% ($n = 2.026$) e $\geq 33\%$ ($n = 1.750$).⁷ Os pacientes do grupo OM com menor FEVE tiveram redução de risco relativo de 17% para o desfecho primário (FE $\leq 22\%$; OR: 0,83; intervalo de confiança de 95%: 0,73 a 0,95) em comparação com pacientes com FE $\geq 33\%$ (OR: 0,99; intervalo de confiança de 95%: 0,84 a 1,16) com interação como FE por quartis com $p = 0,013$. Porém, o dado mais significativo foi a redução no primeiro evento de IC em pacientes com menor FEVE. Nos pacientes com FE $\geq 33\%$, foi de 26% versus 24%, (OR 1,04; 0,86 a 1,25) e,

nos pacientes com FEVE $\leq 22\%$, foi de 31% no grupo OM e 37% no grupo placebo (OR: 0,81; intervalo de confiança: 0,70 a 0,93).

Conclusão: Esses resultados sugerem que o OM pode ser uma droga útil em pacientes mais graves ou com maior risco de morte ou instabilidade da IC.

Vericiguat

Entre as drogas que modulam a evolução e sobrevida na IC estão os vasodilatadores que estimulam a produção de óxido nítrico, mas não apenas eles, pois outras drogas que também mudam a evolução usadas neste sentido elevam a produção. Porém não houve sucesso, por exemplo, com os inibidores da fosfodiesterase-5 ou com BNP sintéticos e aqueles vasodilatadores considerados eficazes tem a característica de induzir taquifilaxia. Novos vasodilatadores podem ser de grande utilidade para os pacientes com IC e neste sentido foi desenvolvido e testado o vericiguat.

O vericiguat é uma droga que estimula a guanilato ciclase solúvel ligando-se num sítio independente do óxido nítrico, aumentando a atividade da via do monofosfato de guanosina cíclico e a produção endógena de óxido nítrico, também estabilizando a ligação do óxido nítrico ao seu sítio de ligação^{8,9} (Figura 2). Uma droga que aumente a disponibilidade de óxido nítrico tende a ter impacto positivo na IC, visto que depleção de NO₂ faz parte da fisiopatologia da disfunção ventricular, levando à vasoconstrição, rigidez vascular, estímulo à fibrose, remodelamento ventricular e retenção de sódio e água.

A droga então pareceu ser uma alternativa viável e potencialmente promissora e, portanto, diversos estudos foram desenvolvidos para estudar seu efeito tanto em pacientes com ICfEr como ICfEp.

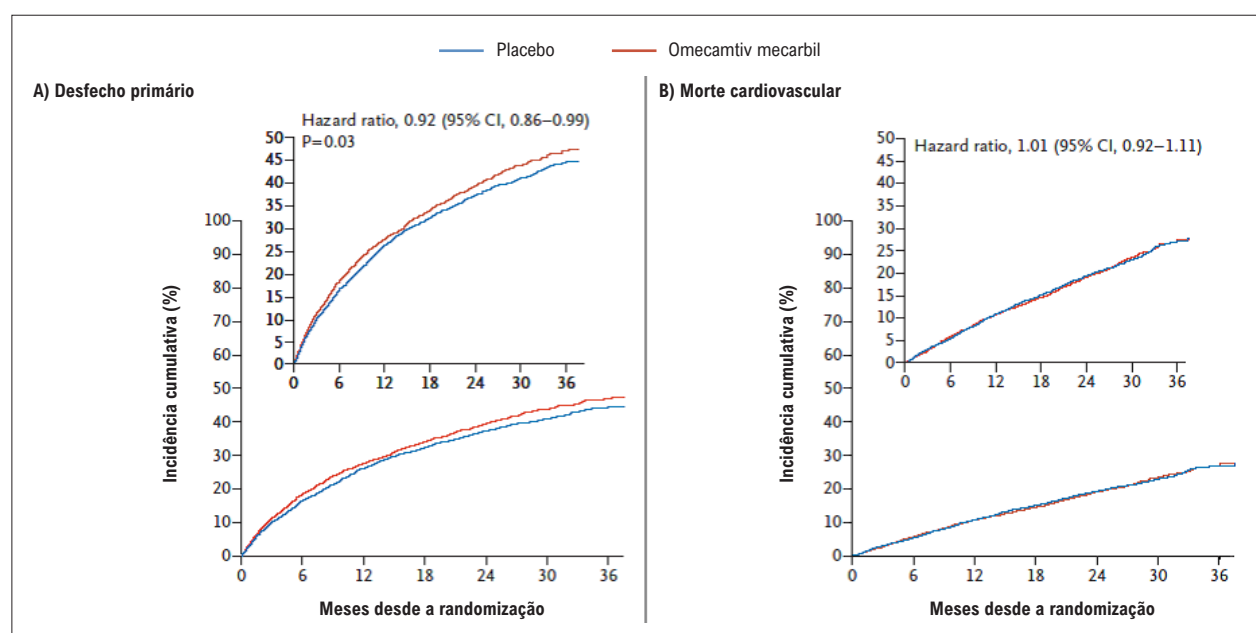


Figura 1 – Desfechos primário e secundário de morte cardiovascular do estudo GALACTIC-HF

Carta Científica

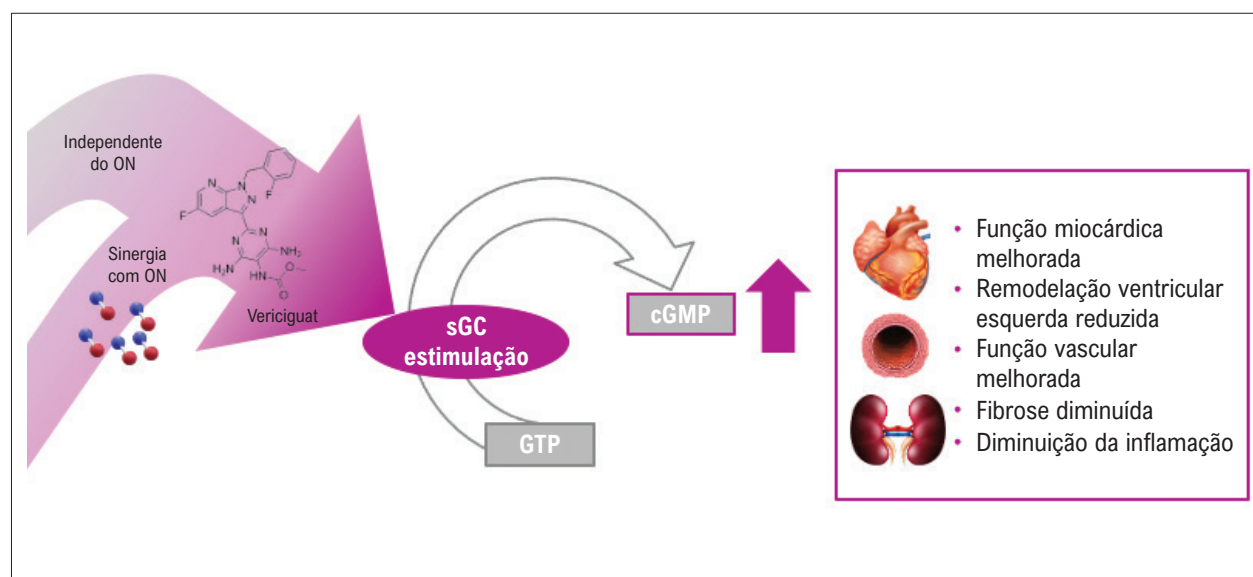


Figura 2 – Mecanismo de ação do vericiguat (adaptado de Armstrong et al.⁹ e Gheorghiade et al.¹⁰)

O estudo VICTORIA (Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction),¹¹ avaliou a eficácia e segurança do vericiguat em pacientes com fração de ejeção reduzida e IC crônica com descompensação recente. Foram incluídos 5.050 pacientes maiores de 18 anos, com IC em NYHA CF II, III ou IV e FEVE de menos de 45% até 12 meses antes da randomização, BNP de 300 pg/mL ou mais, NT-proBNP de 1000 pg/mL ou mais e nos pacientes com fibrilação atrial, BNP de, pelo menos, 500 pg/mL e NT-proBNP de, pelo menos, 1600 pg/mL. A evidência de piora da IC foi avaliada em 3 situações: hospitalizados nos 3 meses antes da randomização, hospitalizados de 3 a 6 meses e os que receberam administração endovenosa nos 3 meses, mas sem internação. Também foram incluídos pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min/1,73 m², entre 15 e 30, porém limitados a 15% da amostra. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber 2,5 mg de vericiguat ou placebo, as doses aumentadas para 5 mg e finalmente para a dose alvo de 10 mg uma vez ao dia, de acordo com a pressão arterial e sintomas clínicos. A terapia com drogas padrão para IC era equilibrada nos dois grupos e 60% dos pacientes estavam em terapia tripla (um betabloqueador, um antagonista mineralocorticoide e um IECA, BRA ou INRA), sendo que 15% estavam em uso do INRA. A dose mediana foi 9,2 mg tanto no grupo vericiguat como no placebo, mas em 12 meses, cerca de 90% dos pacientes estavam recebendo a dose alvo de 10 mg.

A idade média foi de 67 anos, dois terços dos pacientes estavam dentro de 3 meses de sua hospitalização, 40% estavam em NYHA CF III e 59% em NYHA CF II. A FEVE média era de 29% e o nível médio de NT-proBNP foi de 2.816 pg/mL.

O desfecho primário, morte cardiovascular ou primeira internação por IC, ocorreu em 35,5% no grupo vericiguat e 38,5% no grupo placebo (OR: 0,90; 0,82 a 0,98; $p = 0,02$). Morte cardiovascular ocorreu em 16,4% no grupo vericiguat e 17,5% no grupo placebo (OR: 0,93; 0,81 a 1,06).

Hospitalização por IC ocorreu em 27,4% no grupo vericiguat e em 29,6% no grupo placebo (OR: 0,90; 0,81 a 1,00), mas em internações totais e internações recorrentes por IC houve 1.223 internações (38,3 eventos por 100 pacientes-ano) no grupo vericiguat e 1.336 internações (42,4 eventos por 100 paciente-ano) no grupo placebo (OR: 0,91; 0,84 a 0,99; $p = 0,02$). Morte por qualquer causa ocorreu em 20,3% no grupo vericiguat e em 21,2% no grupo placebo (OR: 0,95; 0,84 a 1,07; $p = 0,38$). Um desfecho secundário, morte por qualquer causa ou primeira hospitalização por IC ocorreu em 37,9% no grupo vericiguat e em 40,9% no grupo placebo (OR: 0,90; 0,83 a 0,98; $p = 0,02$) (Figura 3).

Os benefícios foram semelhantes em todos os estratos, inclusive em diferentes FEVE.

Eventos adversos sérios ocorreram em número considerável, cerca de um terço dos pacientes, mas foi o mesmo no grupo vericiguat e placebo e os sérios e não sérios em 80% também nos 2 grupos, aqui sem dúvida motivados pela gravidade dos pacientes incluídos.

Um dado relevante é que no estudo VICTORIA haviam mais pacientes com IC em NYHA CF III ou IV comparados aos estudos PARADIGM e DAPA-HF e o nível de NT-proBNP nos pacientes do estudo VICTORIA foi quase o dobro, o que pode ter atenuado os benefícios.

Os resultados do estudo VICTORIA nos trazem uma ferramenta a mais para estabilização de pacientes com IC avançada, piora progressiva da doença ou pacientes refratários.

Outros estudos com vericiguat foram o SOCRATES-REDUCED (Soluble Guanylate Cyclase Stimulator in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Study), cujo objetivo primário foi a redução do NT-proBNP até a semana 12.¹² Embora não tenha havido benefício no desfecho primário, uma análise exploratória sugeriu que nas doses mais altas houve significativa redução do NT-

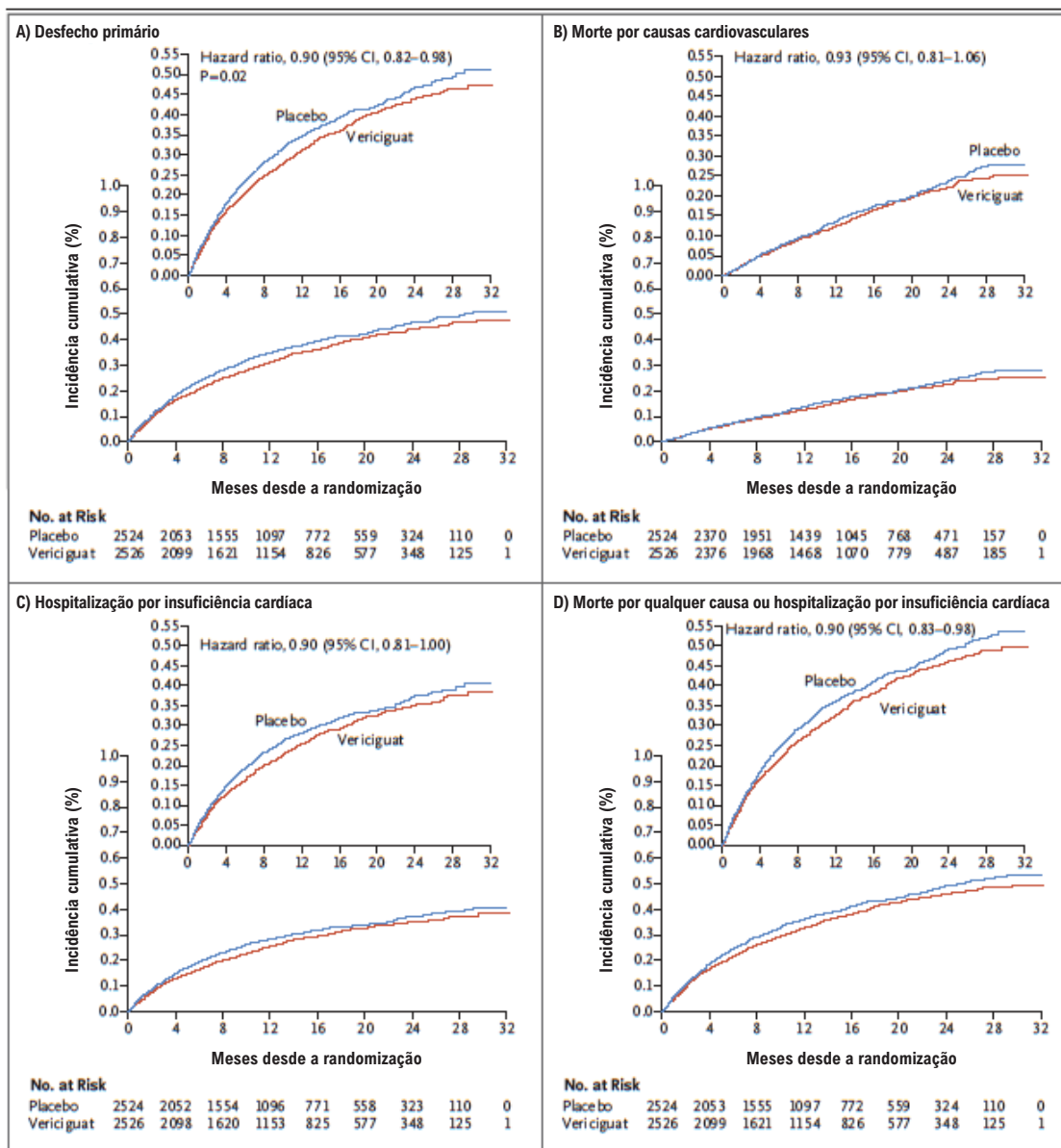


Figura 3 – Estimativas da incidência do resultado primário e secundário.

proBNP. Outra análise exploratória, desta vez do estudo VICTORIA, avaliou o efeito do vericiguat na evolução da função renal e os autores concluíram que a evolução da função renal foi semelhantes entre pacientes tratados com vericiguat e placebo.¹³

O vericiguat foi ainda testado em pacientes com ICFeP. O estudo SOCRATES-PRESERVED (SOluble guanylate Cyclase stimulator in heArT failurE patientS with PRESERVED EF) tinha por objetivo a determinação da dose de vericiguat em pacientes sintomáticos com FEVE $\geq 45\%$, com o desfecho primário de mudança do NT-proBNP e volume atrial esquerdo. Para isso as doses foram

escaloadas, uma vez ao dia em 1,25 ou 2,5 mg ou 5 ou 10 mg titulados a partir de uma dose inicial de 2,5 mg, ou placebo por 12 semanas. Os pacientes tinham idade média de 73 anos, FEVE média de 57%, fibrilação atrial em 40%. Em todas as dosagens, a variação do NT-proBNP e do volume atrial esquerdo não foram diferentes dos pacientes do grupo placebo. O vericiguat foi bem tolerado, com pouca descontinuação. Foi avaliado também a qualidade de vida através do KCCQ e o escore melhorou no braço de vericiguat 10 mg de $19,3 \pm 16,3$ pontos em comparação com o basal ($p = 0,016$).¹³ Entretanto, outro estudo, o VITALITY-HFpEF (Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection

Fraction)¹⁴ analisou 789 pacientes com idade média de 73 anos, FEVE média de 56% e média de NT-proBNP de 1.403 pg/mL. Foram randomizados para 15 mg ou 10 mg ao dia de vericiguat ou placebo e os valores de escore do KCCQ em relação ao basal e do teste de caminhada de 6 minutos não mostraram diferença após 24 semanas de seguimento. Mais uma vez a droga foi bem tolerada.

Conclusão: O vericiguat é uma droga que mostrou benefícios quando em dose adequada para pacientes com ICFeR e será certamente uma nova ferramenta terapêutica para pacientes com IC progressiva, com internações ou visitas a pronto-socorro repetidas e naqueles com maior risco de morte ou hospitalização. Ainda carecem dados que suportem sua utilização em pacientes com ICFeP.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Oliveira Jr. MT; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao

conteúdo intelectual importante: Oliveira Jr. MT, Barretto ACP, Del Carlo CH, Jallad S, Chaud MAS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
2. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients with Worsening Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-44. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.049.
3. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L, et al. Efficacy and Safety of Intermittent Intravenous Outpatient Administration of Levosimendan in Patients with Advanced Heart Failure: The LION-HEART Multicentre Randomised Trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(7):1128-36. doi: 10.1002/ehf.1145.
4. Psotka MA, Gottlieb SS, Francis GS, Allen LA, Teerlink JR, Adams KF Jr, et al. Cardiac Calcitropes, Myotropes, and Mitotropes: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2345-53. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.051.
5. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF Jr, Cleland JG, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): A Phase 2, Pharmacokinetic, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2016;388(10062):2895-903. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32049-9.
6. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
7. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul 13;78(2):97-108. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.065.
8. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble Guanylate Cyclase as an Emerging Therapeutic Target in Cardiopulmonary Disease. *Circulation*. 2011;123(20):2263-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
9. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, Anstrom KJ, Butler J, Voors AA, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(2):96-104. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.013.
10. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CS, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA*. 2015;314(21):2251-62. doi: 10.1001/jama.2015.15734.
11. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
12. Voors AA, Mulder H, Reyes E, Cowie MR, Lassus J, Hernandez AF, et al. Renal Function and the Effects of Vericiguat in Patients with Worsening Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insights from The VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) Trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1313-21. doi: 10.1002/ehf.2221.
13. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Worsening Chronic Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) Study. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1119-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehw593.
14. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFrEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(15):1512-21. doi: 10.1001/jama.2020.15922.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Terapia Fundamental da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada em 2022

Essential Therapy for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in 2022

Luiz Cláudio Danzmann,^{1,2} Joana Carolina Junqueira de Brum,^{1,2,3} Leticia Kunst,¹ Priscila Braun,¹ Eduardo Lima Garcia⁴

Universidade Luterana do Brasil (ULBRA),¹ Canoas, RS – Brasil

Santa Casa de Misericórdia,² Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital São Lucas da PUC-RS,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Ambulatório de cirurgia cardiovascular,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome associada a evidências clínicas de insuficiência cardíaca (IC), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 50\%$ e evidências de disfunção diastólica e/ou alteração estrutural cardíaca. A fisiopatologia da IC com FEVE preservada está relacionada com as morbidades primárias geradoras de agressão cardíaca e vascular a partir de um estado pró-inflamatório crônico com ação no endotélio. Atualmente, a base do manejo da ICFEP gira em torno de cinco pilares: o controle da congestão circulatória, o enfrentamento das morbidades ou etiologias primárias, o uso de medicações que demonstram benefício clínico, a identificação e manejo das etiologias secundárias e a reabilitação cardiopulmonar. A terapia fundamental da ICFEP está associada a um diagnóstico preciso, à definição etiológica, à estimativa da gravidade e ao uso de medicações de ação cardiovascular com eficácia comprovada.

Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome clínica complexa e heterogênea, cujas populações apresentam fenótipos diversos, frequentemente associados a múltiplas comorbidades. Resumidamente, a ICFEP pode ser diagnosticada na presença de evidências clínicas de insuficiência cardíaca (IC), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 50\%$ e evidências de disfunção diastólica e/ou alteração estrutural cardíaca.^{1,2} Na vasta maioria dos casos, as intervenções eficazes são direcionadas de acordo com a associação entre os fenótipos e as morbidades, não existindo ainda tratamentos tão efetivos para redução de desfechos clínicos na IC com FEVE reduzida.² A principal justificativa desse fenômeno está no tipo de agressão

cardiovascular (CV), que na ICFEP se dá pela ação das morbidades primárias geradoras de agressão cardíaca, mas sobretudo vascular, sendo: diabetes, hipertensão, obesidade, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica e anemia/ferropenia.

Essas doenças determinam um estado pró-inflamatório crônico com ação no endotélio, diminuindo a biodisponibilidade do óxido nítrico. Esse efeito se associa à redução da atividade da proteína quinase G nos cardiomiócitos com consequente redução da elasticidade do músculo e estimulação de hipertrofia dessas células. Em paralelo, moléculas de adesão de células vasculares e E-selectina determinam a migração intersticial de monócitos que se convertem em fibroblastos e depositam colágeno no espaço intersticial, piorando as propriedades diastólicas do miocárdio.³ A resultante desse processo é uma ausência da necrose miocitária e, portanto, nenhuma ou mínima disfunção sistólica (Figura 1). Nesse contexto, a estimulação do sistema nervoso simpático e renina-angiotensina-aldosterona é muito menos importante do que na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), o que explica parcialmente a menor eficácia dos medicamentos que modulam esses sistemas nos estudos realizados em populações com ICFEP.

A terapia fundamental

O manejo da ICFEP está baseado em: 1) controle da congestão circulatória com diuréticos; 2) enfrentamento das morbidades ou etiologias primárias da síndrome; 3) medicações específicas que demonstram benefício clínico recentemente; 4) identificação e manejo das etiologias secundárias, como as miocardiopatias, as quais podem inclusive determinar quadros de IC avançada;⁴ e 5) reabilitação cardiopulmonar.

Controle da congestão circulatória

Estudos convencionais comparando diurético a placebo em pacientes com ICFEP em participantes congestos são passíveis de obstrução bioética por motivos óbvios. Entretanto, a congestão oculta e variável é comum nesses pacientes, e outros modelos de investigação nos oferecem evidências úteis para a elaboração de estratégias de manejo. O estudo Hong Kong⁵ testou a qualidade de vida (QoL), capacidade funcional e índices de função cardíaca em uma população de 150 participantes com IC classe II-IV da New York Heart Association (NYHA) e FEVE $> 45\%$ antes e após o tratamento com diuréticos (furosemida ou tiazídico) isolados ou associados

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Capacidade Residual Funcional.

Correspondência: Luiz Cláudio Danzmann •

Rua Gonçalves Dias, 319/804. CEP 90130-61, Menino Deus, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: luiz.danzmann@gmail.com

Artigo recebido em 31/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 14/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220011>

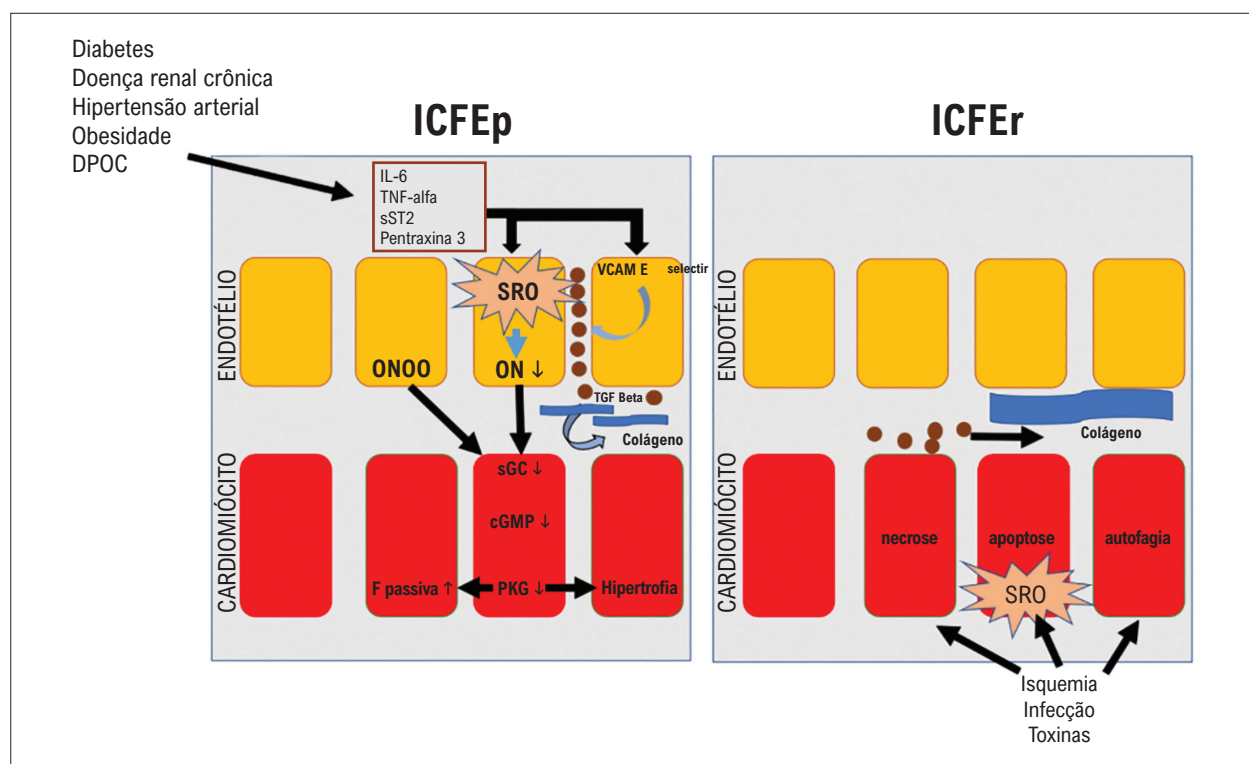


Figura 1 – Fisiopatologia da insuficiência cardíaca de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. cGMP: monofosfato guanosina cíclica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; F passiva: tensão em repouso; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICfEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IL-6: interleucina 6; ON: óxido nítrico; ONOO: peroxinitrito; PKG: proteína G quinase; sGC: guanilato ciclase solúvel; SRO: stress oxidativo; sST2: ST2 solúvel; TNF: fator de necrose tumoral; VCAM: molécula de adesão celular. Adaptado de Paulus et al.³

a inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), em um modelo sem comparação com placebo. Após 12 meses de seguimento, o uso do diurético isolado reduziu sintomas de IC e melhorou a QoL. A associação com o IECA ou BRA não acrescentou benefício clínico adicional.

Ainda com o foco no padrão variável de hipervolemia da ICfEp, o CardioMEMS, um sensor implantável na artéria pulmonar para monitorização da pressão arterial pulmonar, é um guia potencial para terapia diurética. A análise dos dados do estudo CHAMPION, com 119 pacientes com ICfEp (FEVE $\geq 40\%$, $\approx 50,6\%$), evidenciou uma redução de 46% das hospitalizações relacionadas à IC em 6 meses quando comparado com o grupo de manejo tradicional, sem impacto na mortalidade. Recentemente, o estudo randomizado GUIDE-HF⁷ testou o manejo dos pacientes com IC guiado pelas pressões da artéria pulmonar. Os desfechos de mortalidade ou eventos por IC (hospitalização ou visitas não planejadas à emergência por IC) em 12 meses não foram diferentes no grupo da intervenção. Porém, a análise dos resultados pré-pandemia da covid-19 demonstrou redução dos desfechos primários, principalmente guiada pela baixa taxa de hospitalização (28% de redução do risco relativo [RR], $P = 0,007$). Nesse estudo, cerca de 30% dos indivíduos possuíam ICfEp, e a redução dos desfechos primários foi consistente mesmo quando analisando os pacientes com FE $\geq 50\%$, sendo os achados consistentes com os achados do

estudo CHAMPION.⁶ Esses, entre outros resultados, embasam a classe de recomendação I com nível de evidência B da terapia diurética para a ICfEp associada a congestão clínica, recentemente publicada na Atualização das Diretrizes Brasileiras de IC de 2021.⁴

Manejo das comorbidades

O controle de obesidade, hipertensão, diabetes, isquemia miocárdica, arritmias e doença arterial periférica tem ação potencial em reduzir a retroalimentação fisiopatológica e melhorar a QoL e a capacidade funcional. Já na Diretriz Brasileira de IC Crônica e Aguda de 2018,⁸ o manejo das morbidades tem classe de recomendação I e nível de evidência C.

Medicamentos para redução de desfechos robustos em IC

Existe uma discrepância entre o ponto de corte da FEVE que as sociedades médicas utilizam para o diagnóstico de ICfEp ($\geq 50\%$) e o dos desenhos dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) que testam a eficácia de fármacos para essa síndrome. A maioria dos ECRs aloca participantes a partir da FEVE de 40 ou 45%, ou seja, se agrega a população de IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICfElr) às análises, fato que se impõe como um desafio para a interpretação e potencial extrapolação dos resultados. De qualquer forma, os fármacos cujos ECRs demonstraram desenho mais adequado foram os

inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2); o sacubitril-valsartan; a espironolactona; e, de maneira menos relevante, os BRA (Figura 2 e Tabela 1).

Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2)

Os iSGLT2 são uma classe de fármacos que tem efeito múltiplo e sistêmico, enfrentando vários pontos cruciais da fisiopatologia da ICFeP, sendo os seguintes mecanismos potenciais: melhora da pressão arterial; aumento da natriurese; melhora da energia celular no cardiomiócito; prevenção da inflamação; diminuição do peso corporal; melhora do controle da glicose; prevenção do remodelamento miocárdico; prevenção da lesão do tipo isquemia/reperfusão celular; inibição do sistema nervoso simpático; inibição dos canais Na^+/H^+ ; redução da hiperuricemia; redução da gordura epicárdica; aumento dos níveis séricos da eritropoietina; redução do stress oxidativo; melhora da função vascular; preservação da função glomerular; entre outras.⁹

Entre as investigações de iSGLT2 para populações com ICFeP, o ECR SOLOIST-WHF¹⁰ foi desenhado para verificar a eficácia da sotagliflozina, um inibidor do SGLT1 e SGLT2 para testar o benefício da droga no desfecho combinado primário de mortalidade CV e ou hospitalização/busca de serviço de urgência por IC. Foram alocados somente participantes diabéticos tipo 2, com diagnóstico de ICFeP ou ICFe, com internação recente por IC ou que tivessem necessitado de diurético intravenoso para IC piorada. O grupo que recebeu a medicação obteve uma redução significativa do desfecho primário, tanto em pacientes com FEVE reduzida quanto com FEVE preservada (RR = 0,67, intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,52–0,85, $p < 0,001$). Os resultados foram importantes, e, mesmo tendo sido testado numa população específica de diabéticos com descompensação recente da IC e ter tido o seu seguimento precocemente interrompido, o tamanho do efeito da intervenção foi impactante e estatisticamente significativo.

O estudo PRESERVED-HF¹¹ foi um ECR pequeno que testou a eficácia de 10mg de dapagliflozina por 12 semanas na QoL

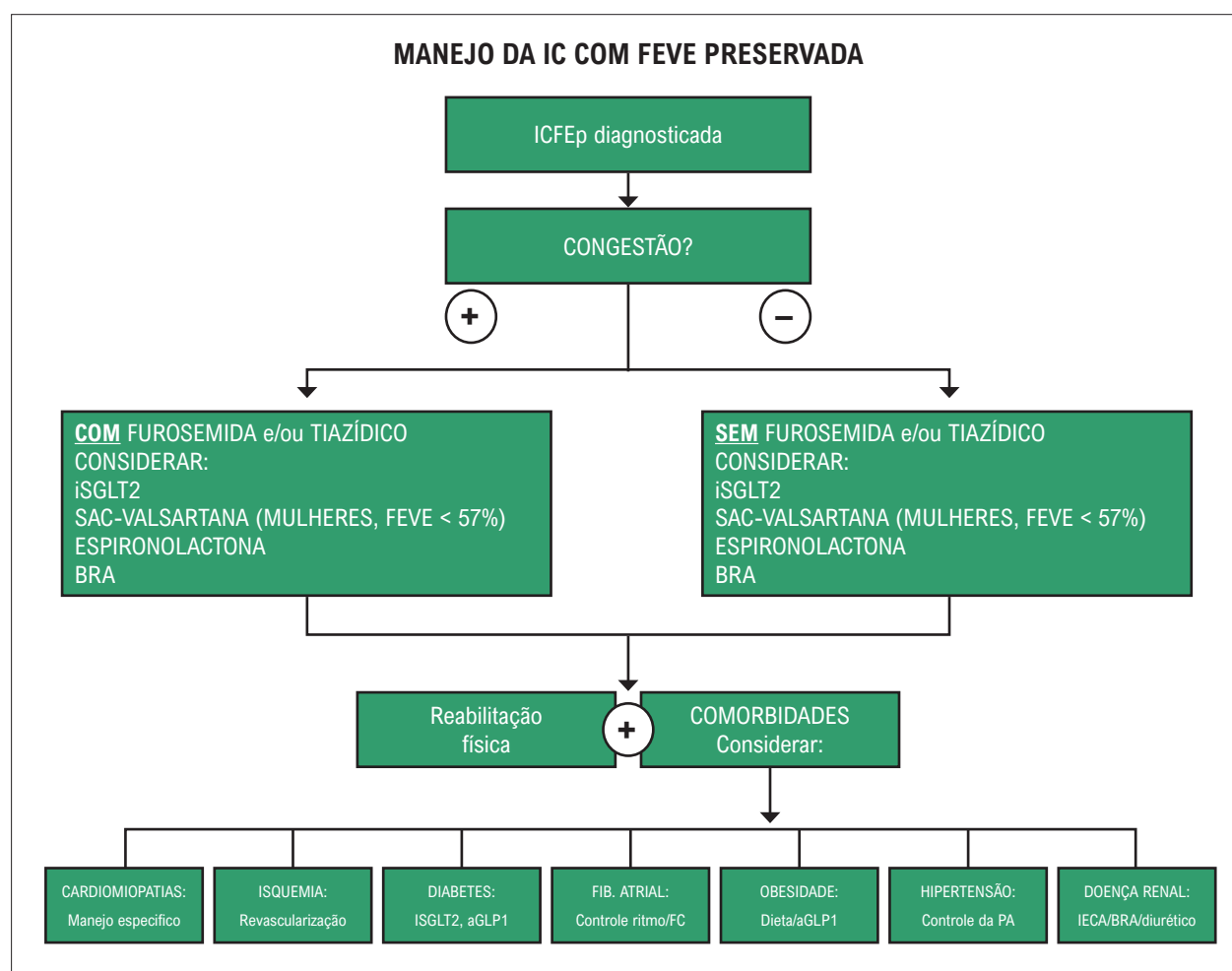


Figura 2 – Fluxograma do manejo da ICFeP. aGLP1: agonistas do peptídeo glucagon-like 1; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Fib. Atrial: fibrilação atrial; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA: inibidores da enzima da conversão da angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2; PA: pressão arterial; Sac-Valsartana: sacubitril-valsartana.

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Desfechos primários em estudos clínicos randomizados fase III com desfechos cardiovasculares em pacientes com ICfEp

Estudo/ano de Publicação	Droga	Pacientes (n)	FEVE (%)	Desfecho	Efeito tratamento, RR (IC95%)
IECA/BRA					
CHARM- Preserved (2003)	Candesartan vs. placebo	3.023	> 40	Primário: composto de morte CV ou hospitalização por IC	Sem diferença em desfecho primário ou morte por todas as causas
MRA					
TOPCAT (2014)	Espironolactona vs. placebo	3.445	≥ 45	Primário: composto de morte CV ou hospitalização por IC	Mulheres: 0,89 (0,71-1,12) Homens: 0,89 (0,73-1,09)
TOPCAT- Americas (2014)	Espironolactona vs. placebo	1.767	≥ 45	Primário: composto de morte CV ou hospitalização por IC	Mulheres: 0,81 (0,63-1,05) Homens: 0,85 (0,67-1,08)
ARNI					
PARAGON (2019)	Sacubitril-valsartana vs. valsartana	4.882	≥ 45	Primário: composto de morte CV e total de hospitalização por IC	Mulheres: 0,73 (0,59-0,90) Homens: 1,03 (0,84-1,25)
iSGLT2					
EMPEROR-Preserved (2021)	Empaglifozina vs. placebo	5.988	> 40	Primário: composto de morte CV e primeira hospitalização por IC	Mulheres: 0,75 (0,61-0,92) Homens: 0,81 (0,69-0,96)
SOLOIST-WHF (2021)	Sotaglifozina vs. placebo	1.222	Todos	Primário: composto de morte CV, hospitalização por IC e consultas de urgência por IC	Mulheres: 0,80 (0,51-1,25) Homens: 0,62 (0,47-0,82)

ARNI: inibidor de receptor angiotensina-nepililina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina; CHARM-Preserved: Candesartan in Heart Failure-Preserved; CV: cardiovascular; EMPEROR-Preserved: Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; IC95%: intervalo de confiança de 95%; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; iSGLT2: inibidor de cotransportador sódio-glicose 2; MRA: antagonista receptor de mineralocorticoide; PARAGON: Prospective Comparison of ARNI With ARB on Global Outcomes in HFpEF; RR: risco relativo; SOLOIST-WHF: Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure; TOPCAT: Treatment of Preserved Cardiac Function HF With an Aldosterone Antagonist; TOPCAT-Americas: Treatment of Preserved Cardiac Function HF With an Aldosterone Antagonist-Americas.

e a capacidade funcional da dapagliflozina em participantes com IC e classe funcional II, III e IV da NYHA e FEVE ≥ 45%. Os resultados demonstraram que a dapagliflozina melhorou o Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Score (KCCQ-CS) em 5,8 pontos (IC95% 2,3-9,2, $p = 0,001$), atendendo ao desfecho primário predefinido. A dapagliflozina também melhorou o teste de caminhada de 6 minutos (TC6) (média do efeito de 20,1 metros: IC95% 5,6-34,7, $p = 0,007$). É importante considerar que essa melhora no escore KCCQ-CS alcançou uma dimensão superlativa em relação a outros fármacos já testados para QoL em IC.

A empagliflozina, um dos fármacos da classe mais investigado até o momento, foi testada na dose de 10mg por dia contra placebo no ECR EMPEROR-Preserved.¹² O estudo randomizou 5.988 participantes com sinais e sintomas de IC, com padrão de ICfElr + ICfEp (FEVE > 40%) e elevado nível sérico de peptídeos natriuréticos. O desfecho combinado primário foi mortalidade CV e/ou hospitalização por IC, e os desfechos secundários foram hospitalização por IC e a progressão do declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) ao longo do seguimento do estudo. A população foi equilibrada em relação ao sexo (55% masculino), predominando

caucasianos (76%) e hipertensos (90%) e com taxa de diabéticos de 49%. O resultado principal do estudo foi a redução de 21% do RR para o desfecho combinado primário (RR = 0,79, IC95% 0,69–0,90, $p < 0,001$). A redução do desfecho secundário de hospitalização por IC foi de 29% (RR = 0,71, IC95% 0,60–0,83, $p < 0,001$), e a média da queda progressiva da TFG foi menor no grupo da empagliflozina (–1,25mL/min/1,73m² x –2,62 mL/min/1,73m², $p < 0,001$). A análise preestabelecida dos resultados por faixa de FEVE no desfecho primário observou um tamanho de efeito maior da medicação nas faixas de FEVE mais baixas, mas tecnicamente não demonstrou diferença de interação entre os grupos significativa sob o ponto de vista estatístico (FEVE < 50% RR = 0,71, IC95% 0,57–0,88; FEVE ≥ 50%–< 60%, RR = 0,80, IC95% 0,64–0,99; FEVE ≥ 60% RR = 0,87, IC95% 0,69–1,10; P de interação = NS). Em termos de segurança, foi observada uma taxa maior de infecção genital e do trato urinário e mais episódios de hipotensão não complicadas no grupo da empagliflozina. A publicação desse estudo foi um marco no avanço do conhecimento em ICfEp, pois foi o primeiro a verificar eficácia na redução de desfechos primários clássicos em IC de um fármaco para pacientes com > 40% de FEVE, e, apesar de se estar aguardando

dados adicionais de investigações em andamento com outros iSGLT2, esses resultados têm potencial disruptivo para o manejo da síndrome.

Sacubitril-valsartana

A molécula sacubitril-valsartana é um inibidor da angiotensina e da neprilisina que compreende as porções moleculares da pró-droga inibidora de neprilisina (endopeptidase neutra) AHU377 e o BRA valsartana em um único composto. O AHU377 é metabolizado por clivagem enzimática em LBQ657, o inibidor ativo da neprilisina. A neprilisina degrada peptídeos natriuréticos biologicamente ativos, incluindo o peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o peptídeo natriurético tipo C, mas não a porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) biologicamente inerte, que não é um substrato para essa enzima. Aumentando o peptídeo natriurético ativo, a inibição da neprilisina aumenta a geração de guanosina 3'5' monofosfato cíclico miocárdico, que melhora o relaxamento miocárdico e reduz a hipertrofia. Os peptídeos natriuréticos também estimulam a diurese, a natriurese e a vasodilatação, podendo ter efeito antifibrótico adicional e efeitos antissimpáticos. No entanto, a neprilisina também contribui para a degradação da angiotensina, que é a justificativa para compostos de dupla ação que inibem essa enzima e bloqueiam a ação ou geração de angiotensina.¹³ As funções desempenhadas por essa molécula, portanto, atuam antagonizando parcialmente os componentes fisiopatológicos da ICfEp já comentados, provocando natriurese, vasodilatação e melhora do relaxamento miocárdico. Já no modelo mecanístico da ICfElr, o bloqueio da angiotensina II promove a vasodilatação, diminui a retroestimulação do sistema simpático e tem potencial antifibrose miocárdica.

O estudo PARAGON-HF¹⁰ alocou 4.822 participantes com idade ≥ 50 anos, IC classe funcional entre II e IV da NYHA, FEVE $\geq 45\%$, nível elevado de natriurético peptídeos e doença cardíaca estrutural para receber sacubitril-valsartana (dose-alvo de 97 mg de sacubitril com 103 mg de valsartana duas vezes ao dia) ou valsartana (dose-alvo de 160 mg duas vezes ao dia). O desfecho primário foi o clássico dos estudos de IC: um composto de hospitalizações por IC e mortalidade CV. Os desfechos secundários foram mudança de classe da NYHA, piora da função renal e mudança no KCCQ-CS para sintomas e limitações físicas. Os critérios de exclusão foram histórico de FEVE $< 40\%$; infarto miocárdico; cirurgia de revascularização miocárdica ou qualquer evento dentro de 6 meses anteriores à triagem; IC descompensada aguda requerendo terapia; necessidade de tratamento com dois ou mais dos seguintes: IECA, BRA ou inibidor de renina; pressão arterial sistólica (PAS) < 110 mmHg ou PAS > 180 mmHg na triagem; potássio sérico $> 5,2$ mmol/L na triagem ou $> 5,4$ mmol/L ao fim de cada período de *run-in*; TFG < 30 mL/min/1.73m² na triagem ou ao fim de cada período de *run-in*; e TFG < 25 mL/min/1.73m² ou redução da TFG $> 35\%$ comparada àquela na triagem.

O desenho do estudo foi idealizado no modelo triagem chamado *run-in*, no qual todos os pacientes receberam valsartana pela primeira vez na metade da dose-alvo,

seguida por sacubitril-valsartana na metade da dose-alvo para incluir somente os participantes que não tivessem efeitos colaterais inaceitáveis em ambas as fases de *run-in*. Foram preestabelecidos subgrupos na população geral para a análise final. Os resultados obtidos não demonstraram significância estatística na redução de desfecho primário, quando considerada a população total do estudo (RR: 0,87, IC95% 0,75-1,01, $p = 0,06$). Em relação aos desfechos secundários, a classe NYHA melhorou em 15,0% nos pacientes no grupo sacubitril-valsartana e em 12,6% naqueles no grupo valsartana (RR: 1,45, IC95% 1,13-1,86); a função renal piorou em 1,4% e 2,7%, respectivamente (RR: 0,50, IC95% 0,33-0,77). Em termos de segurança, os efeitos adversos estatisticamente significativos foram episódios de pressão sistólica < 90 mmHg (2,7% x 1,4%, $p < 0,001$) e angioedema (0,6 x 0,2; $p = 0,02$). Entre os 12 subgrupos preestabelecidos, o braço do sacubitril-valsartana teve benefício significativo na redução do desfecho primário em participantes com FEVE $\leq$ mediana (57%) (RR: 0,78, IC95% 0,64-0,95) e do sexo feminino (RR: 0,73, IC95% 0,59-0,90). Levando em consideração que o benefício do sacubitril-valsartana em pacientes com FEVE igual ou abaixo da mediana tem plausibilidade biológica, pois várias análises em modelo *post-hoc* de ECRs^{14,15} já haviam mostrado eficácia de drogas classicamente prescritas para a ICfEr, como a espironolactona e candesartana em pacientes com IC e FEVE de 40 a 55%, em populações que têm discreta alteração da função sistólica e que também compartilham mecanismos relativo às populações com FEVE preservada, as quais estão em maior risco de hospitalização para IC, as agências reguladoras Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil e a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovaram o sacubitril-valsartana para o uso em pacientes com IC e FEVE abaixo do normal.

Antagonistas dos receptores de mineralocorticoides

O maior e mais importante estudo que testou os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (AMC) foi o TOPCAT.¹⁶ Esse ECR randomizou 3.445 participantes com sintomas e sinais de IC e FEVE $\geq 45\%$, com taxa de depuração da creatinina endógena > 30 mL/kg e potássio sérico < 5 mEq/L, testando espironolactona *versus* placebo. Um ponto relevante do desenho do estudo foi que o critério adicional de elegibilidade poderia ser ou uma internação hospitalar por IC ou a elevação de BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 360 pg/mL. O resultado geral do estudo foi negativo para o desfecho primário (RR 0,89, IC95% 0,77-1,04, $p = 0,14$), porém a taxa de hospitalização por IC foi 17% menor no grupo da espironolactona (RR 0,83, IC95% 0,69-0,99, $p = 0,04$). Uma análise *post-hoc*¹⁷ que analisou a eficácia da droga nos participantes alocados desde as Américas, os quais tinham um perfil mais congesto (com critério de elegibilidade pelos peptídeos natriuréticos elevados predominantemente) e os quais inclusive tiveram mais eventos na linha do tempo da investigação, verificou uma redução de 18% no desfecho primário no grupo intervenção (RR: 0,82, IC95% 0,69-0,98, $p = 0,026$), contextualizando o potencial melhor desempenho da droga em pacientes mais hipervolêmicos. O conjunto dos dados

Artigo de Revisão

acima mencionados embasaram a recomendação classe IIa pelas atual Diretriz Brasileira de IC, de 2018,⁸ do uso de espironolactona para pacientes com ICfEp, com o objetivo principal de reduzir as taxas de hospitalização por IC.

Bloqueadores dos receptores da angiotensina II

Os BRA são alternativas ao tratamento da ICfEp, principalmente no contexto que alia hipertensão e congestão. A melhor evidência em ECRs nesta classe de medicamento foi do estudo CHARM-Preserved.¹⁸ Esse estudo incluiu 3.025 participantes com sinais e sintomas de IC, classe funcional II a IV da NYHA e FEVE > 40%, mas sem necessidade de um elemento objetivo de congestão, como o nível sérico de peptídeos natriuréticos. Foi testado o candesartan com dose-alvo de 32 mg por dia *versus* placebo. Aproximadamente 60% da amostra final foi composta por pacientes com classe II da NYHA, e em torno de 65% eram hipertensos. O desfecho principal de mortalidade CV e/ou hospitalização por IC não foi diferente entre os grupos (RR: 0,89, IC95% 0,77-1,03, $p = 0,118$). O desfecho secundário de número de indivíduos com pelo menos uma hospitalização por IC foi menor no grupo candesartan do que no grupo placebo (230 vs. 279; $p = 0,017$), e o número total de internações por IC também seguiu esse padrão (402 vs. 566, $p = 0,014$). Em resumo, esse estudo é a única evidência de resultado positivo de um BRA em pacientes com ICfElr + ICfEp (FEVE > 40%). A Diretriz Brasileira de IC⁸ confere grau de recomendação IIb para redução de hospitalização em pacientes com ICfE desde 2018.

Medicamentos sem eficácia comprovada em ensaios clínicos

Os ECRs que testaram betabloqueadores, bloqueadores do cálcio, digitálicos, inibidores da fosfodiesterase-5, ivabradina, vericiguat e isossorbida não obtiveram êxito em comprovar benefício sobre os desfechos de mortalidade CV e hospitalização por IC em populações com ICfEp. Até o momento, são opções farmacológicas razoáveis quando prescritas para morbididades específicas geradoras ou associadas à IC.¹⁹

Manejo na ICfEp avançada

Recentemente, foi publicado o consenso de IC avançada²⁰ pela *Heart Failure Association* (HFA) e pela *European Society of Cardiology* (ESC), reconhecendo que não apenas os pacientes com ICfElr possuem IC avançada, ampliando, assim, a visão de tratamento e gravidade na ICfEp, contanto que esses pacientes preencham os critérios de severidade da doença. Nesse contexto, o reconhecimento e encaminhamento precoce desses pacientes é fundamental, uma vez que avaliações mais aprofundadas e terapias mais avançadas, como dispositivos implantáveis, dispositivos de assistência ventricular e transplante cardíaco, podem ser oferecidos em casos selecionados para essa população de doentes.

A hipervolemia parece ser o mecanismo fisiopatológico central nos pacientes com ICfEp sem causa secundária, e o tratamento dos sintomas na ICfEp consiste prioritariamente no uso de diuréticos,²¹ já abordados neste artigo. O manejo da congestão no paciente com ICfEp avançada pode ser

desafiador em certas situações em função da diversidade de mecanismos fisiopatológicos e comorbidades envolvidas. Nos pacientes com hipertensão arterial não controlada, a vasodilatação concomitante com o ajuste de volemia deve ser realizada com cautela, principalmente nos pacientes com ICfEp descompensada, uma vez que o nitroprussiato de sódio pode desencadear uma resposta mais acentuada na redução da pressão arterial e na depressão do volume sistólico.²² Em situações de hipervolemia refratária ao tratamento medicamentoso, a ultrafiltração deve ser pensada com um recurso útil.

A hipertensão pulmonar (HP) é uma condição prevalente na ICfEp, associada com a severidade e cronicidade da doença e pior prognóstico.²³ A presença de HP pode variar consideravelmente entre os diferentes fenótipos e pode ser influenciada pelos diferentes estágios de severidade da ICfEp, denotando a importância da avaliação hemodinâmica invasiva nessa população. Podemos classificar a HP através do aumento da pressão arterial pulmonar média ≥ 20 mmHg, podendo ser classificada como HP pré-capilar, pós-capilar isolada ou HP combinada.²⁴ Essa categorização é importante, visto que os pacientes com ICfEp com HP combinada podem se beneficiar de tratamentos com vasodilatadores pulmonares.²⁵ Avaliações de função contrátil do ventrículo direito e de HP nos pacientes com IC avançada são de fundamental importância. Nesse sentido, a avaliação com cateterismo cardíaco direito em repouso e no exercício, quando indicado, nos traz parâmetros mais fidedignos da função ventricular direita e HP. Mesmo na IC avançada, podemos ter função ventricular direita normal ao repouso, mas presente ao exercício se a capacidade de dilatação da vasculatura pulmonar for perdida em resposta ao aumento de volume. Em condições normais, o ventrículo direito é menos resistente às alterações de pós-carga, e esse mecanismo encontra-se exacerbado nos indivíduos com ICfEp.^{26,27} O uso de inotrópicos na ICfEp descompensada é ainda uma incógnita, tendo apenas pequenos estudos em pacientes com HP associada, estando reservado a casos selecionados.²⁸ O uso do levosimendan nesses pacientes está sendo avaliado em um estudo randomizado em andamento, o RCT HELP (NCT 03541603), e nos trará maiores esclarecimentos.

Os tratamentos direcionados para a HP no intuito de reduzir a pós-carga do ventrículo direito mostraram resultados ainda bastante desapontadores. Em um estudo pequeno com 44 pacientes, randomizado e duplo-cego, o sildenafil foi associado com melhora das pressões pulmonares, função ventricular direita, relaxamento ventricular esquerdo e balanço hídrico pulmonar.²⁹ Apesar da boa tolerabilidade do medicamento, estudos randomizados posteriores não foram lineares com os mesmos achados, tendo dados positivos apenas de um estudo observacional sem grupo controle, que evidenciou melhora na classificação funcional da NYHA, no TC6 e nos níveis de NT-proBNP em 3 e 12 meses em pacientes com HP combinada.³⁰ Estudos em andamento nessa população, como o DYNAMIC (NCT02744339), que avaliará o riociguat, o SERENADE (NCT03153111), com o macitentan, e o ECR VITALITY-HFpEF (NCT03547583), que estudará o vericiguat, vão nos trazer maiores respostas. Dispositivos de assistência ventricular (DAV) de longa permanência fazem parte do arsenal terapêutico no tratamento de pacientes com IC avançada e de pacientes com

ICFeP, demonstrando melhora de morbidade e mortalidade.³¹ Entretanto, há pequenos estudos reportando dados de DAVs implantados em pacientes com ICFeP, sendo a maioria dos casos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e restritiva.³²⁻³⁵ Isso se deve à característica peculiar e fisiopatológica desses pacientes que apresentavam, em sua maioria, aumento da rigidez do miocárdio, alteração de complacência e, em algumas situações, dimensões ventriculares esquerdas pequenas. Tais características podem propiciar complicações associadas aos DAVs como obstruções de cânulas, eventos de sucção, inadequado fluxo de bomba e trombose de bomba.^{33,36} A miomectomia adicional no momento do implante do DAV pode ser uma alternativa viável, como realizada em alguns casos de cardiomiopatia hipertrófica.³³

Uma pequena parcela dos pacientes com ICFeP atingem critérios para transplante cardíaco, uma vez que há escassos dados na literatura. Nessa população, se destacam as cardiomiopatias hipertróficas e restritivas, casos selecionados de disfunção ventricular direita. Em indivíduos com cardiomiopatia hipertrófica severamente sintomáticos (classe funcional NYHA III-IV) com fração de ejeção (FE) $\geq 50\%$ (sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo [VE]) e com alteração no teste cardiopulmonar com volume de oxigênio (VO_2) de pico $\leq 14 \text{ mL/min/kg}$ ou $\leq 50\%$ do predito, perfil hemodinâmico desfavorável ou deterioração hemodinâmica aguda, a consideração de transplante cardíaco parece ter benefício com desfechos pós-transplante favoráveis. Nas cardiomiopatias restritivas, após a exclusão de pericardite constrictiva, são mandatórias avaliação etiológica para um adequado tratamento das condições de base (amiloidose, Anderson-Fabry, sarcoidose etc.), avaliação de envolvimento de outros órgãos (amiloidose, hemocromatose) ou mesmo pode ser necessário o planejamento do tratamento posterior ao transplante, podendo haver indicação de transplante duplo em algumas situações.³⁷

Tratamentos avançados, como suporte circulatório de longa permanência e transplante cardíaco, são aplicáveis e mais sedimentados na ICFeP de etiologia secundária, como nas cardiomiopatias hipertróficas e restritivas. Por esse motivo, a busca da etiologia sempre é fundamental.

Reabilitação cardiopulmonar na ICFeP

A intolerância ao exercício neste grupo ocorre pelo remodelamento e rigidez ventricular, determinando reduções do mecanismo de Frank Starling que, associado ao déficit cronotrópico, são determinantes para não elevar o débito cardíaco, reduzindo, assim, o consumo máximo de oxigênio. Garcia et al.³⁸ observaram a dinâmica dos pacientes com ICFeP *versus* controles e identificaram menor VO_2 e diminuição da capacidade de reduzir a frequência cardíaca pós-esforço, associados a remodelamento atrial e elevação da estimativa da pressão diastólica do VE. Nesse sentido, a reabilitação com foco em atividade aeróbica tem sido testada para esses pacientes. Em recente revisão sistemática, Pandey et al.³⁹ demonstraram que pacientes com ICFeP que ingressam em programa de reabilitação cardíaca melhoram a aptidão cardiorrespiratória (2 mL/min/kg), a QoL em sete pontos e a função diastólica após 12 semanas de intervenção. Apesar de não haver evidências de diminuição da mortalidade CV com exercício nessa população, Kavanagh et al.⁴⁰ já demonstraram que, para cada aumento de uma unidade

de consumo de oxigênio de 1 mL/min/kg , se reduz 10% de mortalidade CV.

Métodos alternativos de reabilitação, como o treinamento da musculatura inspiratória, já são uma realidade. Menezes et al.⁴¹ demonstraram que uma sessão aguda de treinamento dos músculos inspiratórios com alta intensidade (80% da força inspiratória máxima) determina melhora da rigidez arterial tardia (após 60 min de avaliação) e dos índices de função diastólica. Complementando, do ponto de vista prático, Palau et al.⁴² verificaram, em uma amostra de 26 pacientes com ICFeP com programa desenhado para 12 semanas de treinamento muscular inspiratório a 30% da força inspiratória máxima *versus* pacientes com tratamento usual, uma melhora significativa da pressão inspiratória máxima ($p < 0,001$), VO_2 pico ($p < 0,001$), consumo de oxigênio no exercício no limiar anaeróbico ($p = 0,001$), eficiência ventilatória ($p = 0,007$), equivalentes metabólicos ($p < 0,001$) e TC6 ($p < 0,001$) em relação ao grupo controle.

Perspectivas no manejo da ICFeP

O futuro do tratamento da ICFeP está nos estudos que tenham desenhos mais compatíveis com a população real, possivelmente com pontos de corte de FEVE mais elevados, respeitando as características fenotípicas e investindo em moléculas com atuação na fibrose, inflamação, melhora da função mitocondrial, antirremodelamento, otimizadores da função endotelial e em dispositivos reguladores da sobrecarga circulatória.

Conclusão

O fundamental no tratamento da ICFeP em 2022 está intimamente vinculado a um diagnóstico preciso, à definição etiológica e à estimativa da gravidade. A partir desse primeiro passo, o tratamento das morbidades, a utilização racional de terapia diurética e o treinamento físico para os pacientes estáveis é a base do manejo. Por fim, a utilização das medicações de ação CV com comprovada eficácia pode acrescentar benefício nos desfechos clínicos, quando bem selecionadas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Danzmann LC, Brum JCJ, Braun P; Obtenção de dados: Danzmann LC, Brum JCJ, Kunst L, Braun P; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Danzmann LC; Obtenção de financiamento: Danzmann LC, Brum JCJ; Redação do manuscrito: Danzmann LC, Brum JCJ, Kunst L, Garcia EL.

Potencial conflito de interesse

Dr. Luiz Cláudio Danzmann - palestrante da Novartis, Astra Zeneca, Boehringer e Lilly.

Dra. Joana Carolina Junqueira de Brum - palestrante da Novartis.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Danzmann LC, Belyavskiy E, Jorge AJL, Mesquita ET, Torres MAR. The Challenge of HFpEF Diagnosis in Brazil. *ABC Heart Fail Cardiol*. 2021;1(1):63-6. doi: 10.36660/abchf.20210011.
2. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
3. Paulus WJ, Tschoepe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
4. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-1212. doi: 10.36660/abchf.20210367.
5. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong Diastolic Heart Failure Study: A Randomised Controlled Trial of Diuretics, Irbesartan and Ramipril on Quality of Life, Exercise Capacity, Left Ventricular Global and Regional Function in Heart Failure with a Normal Ejection Fraction. *Heart*. 2008;94(5):573-80. doi: 10.1136/hrt.2007.117978.
6. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring Guides Management to Reduce Decompensation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):935-44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
7. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, et al. Haemodynamic-guided Management of Heart Failure (GUIDE-HF): A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2021;398(10304):991-1001. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01754-2.
8. Rohde LE, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
9. Martins CNG, Bau AA, Silva LM, Coelho Filho OR. Possible Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *ABC Heart Fail Cardiol*. 2021;1(1):33-43. doi: 10.36660/abchf.20210007.
10. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
11. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Randomized Trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1954-60. doi: 10.1038/s41591-021-01536-x.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
13. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor LCZ696 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Phase 2 Double-blind Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
14. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Spironolactone in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
15. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction in CHARM: Characteristics, Outcomes and Effect of Candesartan Across the Entire Ejection Fraction Spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9. doi: 10.1002/ehf.1149.
16. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
18. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left-ventricular Ejection Fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
19. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, Sauer AJ, Damman K, Sharma K, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Recent Concepts in Diagnosis, Mechanisms and Management. *Heart*. 2022;heartjnl-2021-319605. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319605.
20. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced Heart Failure: A Position Statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35. doi: 10.1002/ehf.1236.
21. Masip J, Peacock WF, Arrigo M, Rossello X, Platz E, Cullen L, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: A Scientific Statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(2):173-85. doi: 10.1093/ehjacc/zuab122.
22. Burke MA, Katz DH, Beussink L, Selvaraj S, Gupta DK, Fox J, et al. Prognostic Importance of Pathophysiologic Markers in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(2):288-99. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000854.
23. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community-based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-26. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.
24. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
25. Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL, Bauersachs J, Gerges C, Lang IM, et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Plea for Proper Phenotyping and Further Research. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2869-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehw597.
26. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right Heart Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(48):3452-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehu193.
27. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236-43. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.047.

28. Kaye DM, Nanayakkara S, Vizi D, Byrne M, Mariani JA. Effects of Milrinone on Rest and Exercise Hemodynamics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(21):2554-6. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.539.
29. Cheitlin MD. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Target of Phosphodiesterase-5 Inhibition in a 1-Year Study. *Yearbook of Cardiology*. 2012;2012(1):340-2. doi: 10.1016/j.ycar.2012.01.055.
30. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):368-78. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.047.
31. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth Annual INTERMACS Report: Special Focus on Framing the Impact of Adverse Events. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1080-6. doi: 10.1016/j.healun.2017.07.005.
32. Topilsky Y, Pereira NL, Shah DK, Boilson B, Schirger JA, Kushwaha SS, et al. Left Ventricular Assist Device Therapy in Patients with Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):266-75. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959288.
33. Sreenivasan J, Kaul R, Khan MS, Ranka S, Demmer RT, Yuzefpolskaya M, et al. Left Ventricular Assist Device Implantation in Hypertrophic and Restrictive Cardiomyopathy: A Systematic Review. *ASAIO J*. 2021;67(3):239-44. doi: 10.1097/MAT.0000000000001238.
34. Wynne E, Bergin JD, Ailawadi G, Kern JA, Kennedy JL. Use of a Left Ventricular Assist Device in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Card Surg*. 2011;26(6):663-5. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01331.x.
35. Muthiah K, Phan J, Robson D, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, et al. Centrifugal Continuous-flow Left Ventricular Assist Device in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: A Case Series. *ASAIO J*. 2013;59(2):183-7. doi: 10.1097/MAT.0b013e318286018d.
36. Rowin EJ, Maron BJ, Kiernan MS, Casey SA, Feldman DS, Hryniewicz KM, et al. Advanced Heart Failure with Preserved Systolic Function in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Under-recognized Subset of Candidates for Heart Transplant. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):967-75. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001435.
37. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation Listing Criteria for Heart Transplantation: A 10-year Update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
38. Garcia EL, Menezes MG, Stefani CM, Danzmann LC, Torres MA. Ergospirometry and Echocardiography in Early Stage of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and in Healthy Individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):248-55. doi: 10.5935/abc.20150085.
39. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.
40. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, et al. Peak Oxygen Intake and Cardiac Mortality in Women Referred for Cardiac Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(12):2139-43. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.028.
41. Menezes MG, Garcia EL, Franzoni LT, Grings V, Danzmann LC. Acute Inspiratory Muscle Training Modifies Hemodynamic Indices in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol HF & Cardiomyopathy*. 2021; 1(1):27-32. doi: 10.36660/abchf.20210006.
42. Palau P, Domínguez E, Núñez E, Schmid JP, Vergara P, Ramón JM, et al. Effects of Inspiratory Muscle Training in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(12):1465-73. doi: 10.1177/2047487313498832.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

O Estudo EMPEROR-Preserved: Resultados que Inovam o Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

The EMPEROR-Preserved Trial: Results that Innovate the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Ricardo Mourilhe-Rocha,^{1,2} Marcelo Imbroinise Bittencourt,^{1,3} Felipe Neves de Albuquerque,^{1,4} Ana Luiza Ferreira Salles,^{1,2} Pedro Pimenta de Mello Spinetti,^{1,5} Denilson Campos de Albuquerque^{1,6}

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco – Américas Serviços Médicos,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Grupo DASA,³ Centro, RJ – Brasil

Hospital Samaritano Botafogo – Américas Serviços Médicos,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Unimed Rio,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR),⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) vem se aprimorando com inúmeras alternativas farmacológicas e não farmacológicas, conforme descritas em diretrizes nacionais e internacionais. Entretanto, para o cenário de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep), nenhuma atualização terapêutica ocorreu até a última diretriz publicada.¹⁻⁴

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) são terapias hipoglicemiantes eficazes no diabetes melito tipo 2 (DM2) e estão associados a melhor controle glicêmico e reduções na massa corporal e na pressão arterial. Em grandes estudos randomizados em pacientes com diabetes, os iSGLT2 melhoraram desfechos cardiovasculares (DCV) e renais – incluindo hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC). Esse benefício também foi reproduzido nos pacientes não diabéticos com ICFEr,⁵ ou seja, DM2 não é necessário para certificar benefício clínico dos iSGLT2 na ICFEr.⁵

Recentemente, houve uma redefinição da classificação das formas de insuficiência cardíaca (IC) conforme a fração de ejeção (FE), e foi mantida a definição de FE maior ou igual a 50% para a ICFep.⁶ Esse é um ponto crucial, uma vez que o estudo EMPEROR-Preserved usou o corte de FE maior que 40% para inclusão de pacientes – isto é, incluiu pacientes com FE de 41 a 50% classificados como IC com FE levemente reduzida.⁶ No entanto, os autores tiveram o cuidado de preestabelecer subgrupos de acordo com FE, e isso permitiu a interpretação de resultados específicos para cada faixa de FE, reforçando o valor dessa análise estatística.⁷

Os resultados do EMPEROR-Preserved publicados recentemente demonstram, de forma inédita, benefícios concretos da empagliflozina em pacientes com ICFep. Ela reduziu o risco

combinado de morte cardiovascular (MCV), HIC ou visita à emergência por IC. Esse benefício se iniciou a partir do 18º dia pós-randomização. Também houve redução no número total de HIC (primeira e recorrente), assim como internações por qualquer causa. Demonstraram-se benefícios em todos os espectros de gravidade da IC: em relação aos mais graves, diminuição do número de HIC em terapia intensiva, menor necessidade de vasopressor ou inotrópico positivo. Em pacientes ambulatoriais, menos pacientes em uso de empagliflozina necessitaram de aumento de diuréticos e chance superior (1,2 a 1,5x) de melhora de classe funcional da New York Heart Association (NYHA).⁷ Apesar da consistência desse efeito na redução de HIC nesses cenários, não houve impacto sobre MCV isoladamente ou sobre morte total. Assim, o desfecho primário combinado se mostrou estatisticamente significativo às custas do impacto nas internações, o que não subestima o efeito benéfico da droga para ICFep.⁷

Como mencionado anteriormente, para estudar o impacto sobre as diferentes faixas de FE, os autores analisaram três subgrupos de FE. O benefício na redução de HIC foi semelhante entre as faixas menos elevadas de FE (de 40 a 50% e entre 51 a 60%), mas foi atenuado no subgrupo com FE mais altas (acima de 60%).⁷⁻¹⁰

Outro aspecto relevante do EMPEROR-Preserved foi a utilização do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) para avaliação no impacto sobre a qualidade de vida (QdV). Dois resultados se destacam: primeiro, o benefício na redução de desfechos cardiovasculares foi independente da gravidade dos sintomas apresentados no início do acompanhamento (ou seja, com menor pontuação no KCCQ). Além disso, a média na pontuação do KCCQ foi melhor no grupo intervenção ao longo dos 26,2 meses de *follow-up*, refletindo um ganho na QdV – um efeito que apareceu precocemente e se manteve no mínimo até 12 meses. Essa vantagem foi observada para todos os pacientes, independentemente de como estavam no início do acompanhamento em relação ao KCCQ ou NYHA. Esses achados reforçam a importância do início precoce da empagliflozina na ICFep.^{11,12}

Esse tipo de achado é semelhante aos de outros estudos randomizados em ICFep (como TOPCAT e PARAGON-HF). É importante destacar, no entanto, que esse padrão sobre QdV também foi atenuado naqueles com FE $\geq$ 60% a 65% (assim como para HIC).¹¹

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Terapêutica; Fração de Ejeção Preservada

Correspondência: Ricardo Mourilhe-Rocha

Rua Voluntários da Pátria, 445/1402. CEP 22270-000, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: ricardomourilhe@gmail.com

Artigo recebido em 21/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220012>

Em contraste com esses efeitos favoráveis, a empagliflozina não reproduziu esse padrão sobre desfechos renais principais – definidos como redução sustentada $\geq 40\%$ na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) (não foi incluído morte renal nesse desfecho no EMPEROR). Essas discordâncias foram intrigantes uma vez que, em ensaios clínicos prévios, o efeito dos iSGLT2 na IC e nos desfechos renais foi consistente.¹¹

Uma explicação para a ausência de “proteção renal” no EMPEROR-Preserved pode ter sido a definição de desfecho renal. Uma metanálise demonstrou concordância dos efeitos dos iSGLT2 nos desfechos de IC e renais quando utilizada uma definição mais convencional dos desfechos renais, achado que se alinha com observações dos efeitos dessa classe de medicamentos em outros estudos de larga escala em pacientes com DM2.¹³

Um fator de confusão na interpretação dos estudos em ICFeP é a heterogeneidade nos limiares de FE adotados para defini-la. Os critérios de inclusão variaram de $\geq 40\%$ no PEP-CHF; $> 40\%$ no CHARM-Preserved; e $\geq 45\%$ no I-PRESERVED, TOPCAT e PARAGON-HF. Nota-se que, assim como no EMPEROR-Preserved, todos incluíram pacientes com FE levemente reduzida, e não apenas aqueles com diagnóstico de ICFeP segundo a última classificação universal (FE $\geq 50\%$). Esse parece ser um ponto relevante e frágil, pois os maiores benefícios nos desfechos primários desses estudos foram registrados para FEVE entre 40% e 50%, enquanto os mesmos tratamentos foram ineficazes para pacientes com FE $> 60\%$. Esse padrão se repetiu na análise de subgrupo no EMPEROR-Preserved.¹⁴

Quando analisadas as características da população do EMPEROR-Preserved, havia maior percentual de pacientes com DM2 no EMPEROR-Preserved (49% vs. 33% no TOPCAT vs. 43% no PARAGON-HF), e isso pode ter contribuído para os benefícios gerais da empagliflozina além da terapia padrão. Além disso, apenas 2% dos pacientes receberam sacubitril/valsartana, e a combinação dessas drogas no manejo da ICFeP merece maior investigação.¹⁴

Uma comparação dos efeitos em dois estudos randomizados em pacientes com ICFeP avaliando os benefícios da inibição da neprilisina e da inibição do cotransportador sódio-glicose 2 usando os mesmos cortes de FE em populações de pacientes comparáveis seria o ideal. Por enquanto, podemos usar comparações indiretas entre os estudos PARAGON-HF (sacubitril-valsartana) e EMPEROR-Preserved (empagliflozina) para inferir qual droga de maior benefício clínico na ICFeP. Assim, nos desfechos que incluíram HIC, o tamanho do efeito parece ser maior para empagliflozina na maioria dos subgrupos de FE. Destacamos a *odds ratio* (OR) de um desses desfechos – o tempo até a primeira HIC – para ilustrar esses achados na Tabela 1.¹⁵

A magnitude da redução no risco de desfechos graves de IC parece ser maior com a inibição do cotransportador sódio-glicose 2 do que com a inibição da neprilisina para a maioria dos pacientes com ICFeP.¹⁵

Embora os resultados do EMPEROR-Preserved possam representar um avanço há muito esperado na abordagem da ICFeP, o perfil heterogêneo desses pacientes motiva o desenho de estudos baseados em uma caracterização fenotípica mais acurada. Nesse cenário, seria possível aproveitar o mecanismo de ação predominante dos diferentes agentes disponíveis em fenótipos clínicos apropriados individualmente.

Além disso, ainda não existem evidências de como tratar os pacientes com FE > 60 a 65%, e precisamos aguardar os resultados de outros estudos em curso com iSGLT2 na ICFeP para sabermos como atuar nesse cenário.

Por fim, podemos dizer que saímos da estaca zero, e, no atual contexto do conhecimento científico, a utilização dos iSGLT2 na ICFeP parece ser a melhor alternativa terapêutica para esses indivíduos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Mourilhe-Rocha R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mourilhe-Rocha R, Albuquerque DC.

Potencial conflito de interesse

Dr. Ricardo Mourilhe-Rocha - consultoria e palestras para: Boehringer-Lilly, Astrazeneca, Novartis, Bayer, Servier, Daichi Sankyo, Pfizer, Proadi-SUS.

Dr. Marcelo Imbroinise Bittencourt - consultoria e palestras para: Bristol-Myers Squibb e Sanofi Genzyme.

Dr. Felipe Neves de Albuquerque - consultoria e palestras para: Novartis e Boehringer-Lilly.

Dr. Pedro Pimenta de Mello Spinetti - pesquisa clínica: Boehringer e Proadi-SUS.

Dr. Denilson Campos de Albuquerque - consultoria e palestras para: Boehringer-Lilly, Astrazeneca, Novartis, Bayer, Pfizer.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Tabela 1 – Odds ratio para tempo até primeira hospitalização por insuficiência cardíaca: comparação entre os estudos PARAGON-HF x EMPEROR-Preserved segundo os subgrupos de fração de ejeção

Subgrupo de FE	PARAGON-HF	EMPEROR-Preserved
42,5 a 52,5%	0,83 (0,65-1,06*)	0,65 (0,50-0,85*)
52,5 a 62,5%	0,87 (0,71-1,07*)	0,68 (0,51-0,89*)

FE: Fração de ejeção. *Intervalo de confiança de 95%.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
4. Fernandes-Silva MM, Mourilhe-Rocha R, Brito FS, Jorge AJL, Issa VS, Danzmann LC. Emerging Topics in Heart Failure: Heart Failure with Preserved and Mid-Range Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):949-52. doi: 10.36660/abc.20201105.
5. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 Inhibitors: Mechanisms of Cardiovascular Benefit Beyond Glycaemic Control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(12):761-72. doi: 10.1038/s41569-020-0406-8.
6. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
7. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline Characteristics of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2383-92. doi: 10.1002/ejhf.2064.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the Effects of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibition with Empagliflozin on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Rationale for and Design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1279-87. doi: 10.1002/ejhf.1596.
9. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021;144(16):1284-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
10. Huynh K. Empagliflozin Improves Clinical Outcomes for HFpEF in EMPEROR-Preserved. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(11):737. doi: 10.1038/s41569-021-00627-z.
11. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2022;145(3):184-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812.
12. Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F, et al. Early Benefit with Empagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights from the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 [ahead of print]. doi: 10.1002/ejhf.2420.
13. Packer M, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Influence of Endpoint Definitions on the Effect of Empagliflozin on Major Renal Outcomes in the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1798-9. doi: 10.1002/ejhf.2334.
14. Volpe M, Patrono C. The EMPEROR-Preserved Study: End of the Search for the "Phoenix" or Beginning of a New Season for Trials in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2021;42(45):4621-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehab715.
15. Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation.* 2021;144(15):1193-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Inibidores do SGLT2 e Sacubitril-Valsartana: Como os Resultados de Estudos Clínicos Revolucionarão o Tratamento da IC com Fração de Ejeção Levemente Reduzida

SGLT2 Inhibitors and Sacubitril-Valsartan: How Trial Results will Revolutionize the Treatment of Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction

Miguel Morita Fernandes-Silva^{1,2} 

Universidade Federal do Paraná,¹ Curitiba, PR – Brasil

Quanta Diagnóstico por Imagem,² Curitiba, PR – Brasil

A fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo é um parâmetro central no manejo da insuficiência cardíaca (IC), sendo um biomarcador crucial de avaliação prognóstica e decisão terapêutica.¹ Os pacientes com IC são classificados em diferentes categorias de acordo com a FE. Apesar de o conceito de FE “normal” ter sido introduzido há quatro décadas, os valores de corte para FE normal e anormal têm sofrido variações consideráveis ao longo do tempo. Em 2016, as diretrizes de IC da European Society of Cardiology definiram IC com FE reduzida (ICFER) como pacientes com valores de FE abaixo de 40%, enquanto a IC com FE preservada (ICFEP) foi definida como FE igual ou acima de 50%.² Para preencher a lacuna entre as duas categorias, foi introduzido o termo IC com FE intermediária. Mais recentemente, as diretrizes consideraram mais apropriado renomear essa categoria para IC com FE levemente reduzida (ICFELR).^{3,4} Por que a classificação baseada na FE mudou consideravelmente nos últimos anos e como isso pode afetar o tratamento da IC?

Na década de 1980, os desenhos dos primeiros estudos de IC utilizavam os pontos de corte da FE para selecionar pacientes com pior prognóstico como uma estratégia de enriquecimento, isto é, selecionavam pacientes com base em um biomarcador que melhora a eficiência do desenho. Visto que pacientes com FE mais baixa apresentam pior prognóstico e, portanto, taxas mais altas de eventos, um tamanho amostral relativamente pequeno seria suficiente para detectar um efeito. Esses estudos utilizavam pontos de corte da FE que variavam de < 45 a < 25% (Tabela 1) e eram extremamente bem-sucedidos na identificação de terapias eficazes. Em

geral, os estudos que utilizavam pontos de corte da FE < 40% consistentemente identificavam medicamentos e dispositivos para o tratamento de IC que melhoravam os desfechos.

No início da década de 2000, os estudos de IC começaram a incluir pacientes com FE acima de 40%, abordando todo o espectro da FE. Os critérios de elegibilidade desses estudos variavam de FE ≥ 40 a $\geq 50\%$ (Tabela 1). Embora fosse utilizado o termo “FE preservada” para esses pontos de corte, eles diferiam dos valores de corte para FE normal estabelecidos pelas recomendações de diretrizes de laudos ecocardiográficos, que eram baseados na média e nos dois desvios padrões de uma população saudável: 52 a 72% para homens e 54 a 74% para mulheres.^{5,6}

As diretrizes atuais recomendam que todos os pacientes sintomáticos com ICFER sejam tratados com um inibidor da enzima conversora de angiotensina/inibidor dos receptores de angiotensina-neprilisina (iECA/ARNi), um betabloqueador, um antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) e um inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), com base em evidências bem estabelecidas do efeito desses medicamentos na redução da mortalidade. O sucesso desses medicamentos na ICFER tentou ser reproduzido em pacientes com ICFEP. Os iECAs, BRAs, ARMs e ARNis foram todos testados em pacientes com ICFEP, mas não foram capazes de demonstrar superioridade geral no desfecho primário (Tabela 1). Essa discrepância sugere que a IC é uma doença um tanto heterogênea, com diferentes mecanismos de progressão, os quais dependem do fenótipo.

Visto que não há nenhum estudo de intervenção especificamente dedicado a pacientes com ICFELR, o tratamento dessa condição tem sido baseado em subanálises de estudos “ICFEP”, nos quais os pontos de corte da FE incluem pacientes com ICFELR. Uma análise do programa Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM), que combina os estudos CHARM-Added, CHARM-Alternative e CHARM-Preserved, identificou um efeito benéfico da candesartana na redução do desfecho primário em pacientes com FE entre 40 e 50%, mas não acima de 50%.⁷ Um padrão semelhante foi observado com a espironolactona no estudo *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist* (TOPCAT),⁸ com betabloqueadores em pacientes em ritmo sinusal⁹ e com sacubitril-valsartana.¹⁰ Na análise dos subgrupos do estudo *Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction* (PARAGON-HF), o sacubitril-valsartana reduziu o desfecho primário em

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção; Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; Inibidor dos Receptores de Angiotensina-neprilisina; Betabloqueador; Antagonista do Receptor Mineralocorticoide; Inibidor do Cotransportador de Sódio-glicose 2.

Correspondência: Miguel Morita Fernandes da Silva •

Departamento de Clínica Médica – Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Rua General Carneiro, 181, 10º andar. CEP 80060-900, Alto da Glória, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: miguelmorita@ufpr.br

Artigo recebido em 30/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220013>

Tabela 1 – Critérios de inclusão da FE nos principais estudos de medicamentos de fase III na insuficiência cardíaca

Tratamento	ICFER		ICFEP	
	Estudo	Ponto de corte da FE (%)	Estudo	Ponto de corte da FE (%)
iECA	SOLVD ¹⁹	≤ 35	PEP-CHF ²⁰	≥ 40
BRA	CHARM-Alternative ²¹	≤ 40	CHARM-Preserved ²² I-PRESERVED ²³	> 40 ≥ 45
Betabloqueador	MERIT-HF ²⁴	≤ 40	J-DHF ²⁸	> 40
	CIBIS-II ²⁵	≤ 35		
	U.S. Carvedilol ²⁶	≤ 35		
	COPERNICUS ²⁷	≤ 25		
ARM	RALES ²⁹	≤ 35	TOPCAT ³¹	≥ 45
	EMPHASIS-HF ³⁰	≤ 35	SPIRIT-HFpEF ³²	≥ 40
			SPIRIT-HF ³³	≥ 40
			FINEARTS-HF ³⁴	≥ 40
ARNi	PARADIGM-HF ³⁵	≤ 40	PARAGON-HF ¹¹	≥ 45
iSGLT2	DAPA-HF ³⁷	≤ 40	DELIVER ³⁹	> 40
	EMPEROR-Reduced ³⁸	≤ 40	EMPEROR-Preserved ⁴⁰	> 40

ARM: antagonista dos receptores mineralocorticoides; ARNi: inibidor de neprilísina e do receptor da angiotensina; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina; CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CIBIS-II: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II; COPERNICUS: Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial; DAPA-HF: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure; DELIVER: Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure; EMPEROR-Preserved: Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; EMPEROR-Reduced: Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction; EMPHASIS-HF: Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure; FINEARTS-HF: Finerenone Trial to Investigate Efficacy and Safety Superior to Placebo in Patients With Heart Failure; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; I-PRESERVED: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study; MERIT-HF: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure; PARADIGM-HF: Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial; PARAGON-HF: Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction; PEP-CHF: Perindopril for Elderly People With Chronic Heart Failure Study; RALES: Randomized Aldactone Evaluation Study; SGLT2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2; SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction; SPIRIT-HF: Spironolactone In The Treatment of Heart Failure; SPIRIT-HFpEF: Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; TOPCAT: Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist.

pacientes com FE igual ou abaixo da mediana ($\leq 57\%$), mas não acima desse ponto de corte.¹¹ Em uma análise combinada dos estudos PARADIGM-HF e PARAGON-HF através do contínuo da FE, o efeito do tratamento favorecendo sacubitril-valsartana pareceu estender-se a valores de FE mais elevados (Figura 1).¹⁰ Nos últimos 2 anos, agências reguladoras, incluindo a Food and Drug Administration dos Estados Unidos e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, estenderam a indicação de sacubitril-valsartana para pacientes com IC, incluindo que o benefício é mais evidente quando a FE está abaixo do normal.

Em conjunto, esses dados sugerem que não apenas o sacubitril-valsartana, mas também o sistema renina-angiotensina-aldosterona e os inibidores do sistema nervoso simpático apresentam efeitos benéficos para a IC na faixa de FE “intermediária” de 41 a 49%. Essas análises fornecem informações além do efeito do tratamento, indicando um papel desses sistemas na progressão da IC nessa categoria e ajudando a compreender parte da heterogeneidade relacionada à FE na IC. Por exemplo, a contribuição de comorbidades não cardíacas na mortalidade aumenta proporcionalmente ao aumento dos valores de FE, principalmente na faixa normal.^{12,13} Isso pode explicar por que uma intervenção direcionada ao sistema cardiovascular apresenta menos probabilidade de alterar o curso da doença em pacientes com FE normal. Pacientes com ICfELR apresentam características intermediárias entre ICfER e ICfEP, mas análises de registros e estudos clínicos demonstraram que essas características compartilham mais semelhanças com

a ICfER do que a ICfEP.¹⁴ Assim, a definição e classificação universais da IC, publicadas há pouco tempo, devidamente renomearam a antiga categoria de “FE intermediária” para “FE levemente reduzida”.¹⁵

Por fim, os novos iSGLT2 se demonstraram bem-sucedidos na ICfER e pavimentaram o caminho para um novo tratamento-alvo na IC. A dúvida se essa nova classe de medicamentos também beneficiaria pacientes com ICfELR e ICfEP permaneceu até a publicação do tão esperado estudo *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved) em agosto de 2021.¹⁶ O EMPEROR-Preserved incluiu pacientes com IC e FE acima de 40% e demonstrou que a empagliflozina reduziu significativamente o desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Embora isso se deva principalmente à redução de hospitalizações por IC, foi a primeira vez que um estudo de ICfEP apresentou resultados positivos para o desfecho primário. Uma outra análise, que reuniu os estudos *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced) e EMPEROR-Preserved, foi realizada para avaliar se o efeito do tratamento difere entre as categorias de FE. De modo semelhante, o efeito do tratamento com empagliflozina pareceu atenuado em valores mais altos da FE, mas permaneceu consistente em pacientes com FE abaixo de 65%.¹⁷ Os resultados do estudo *Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved*

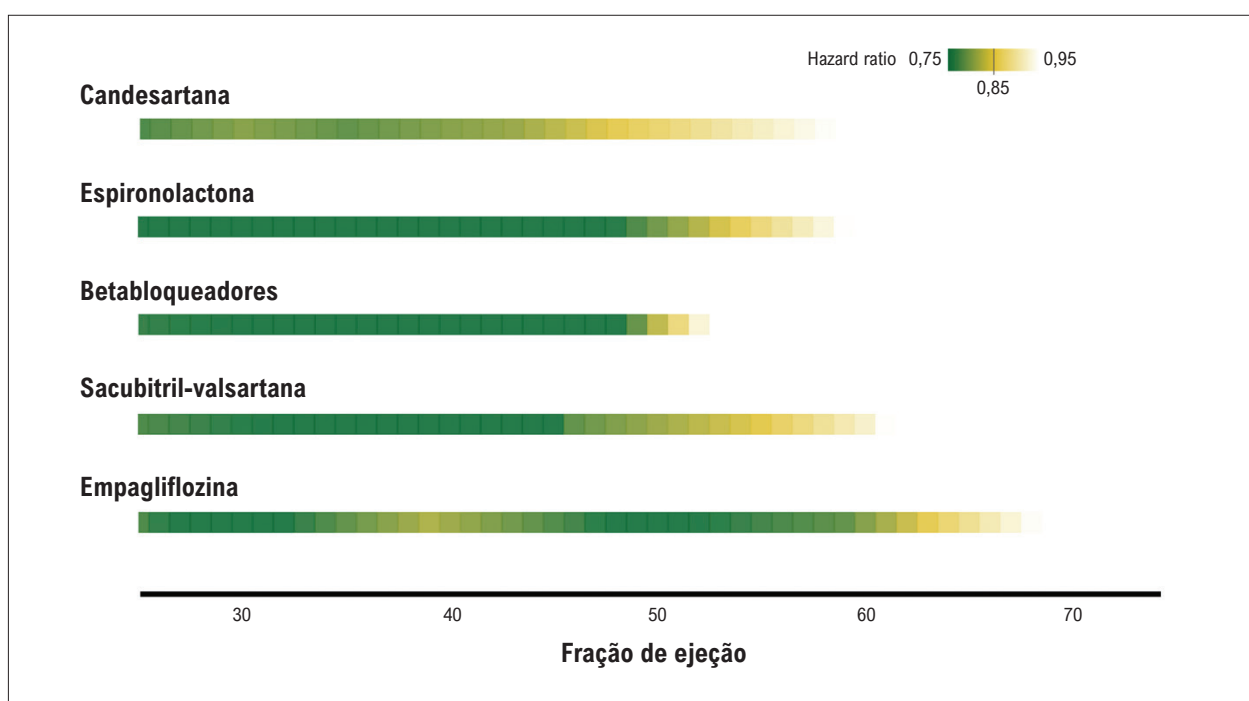


Figura 1 – Estimativas do efeito do tratamento com medicamentos modificadores de doença na insuficiência cardíaca em todo o espectro da fração de ejeção. As cores das barras representam as razões de risco (HRs) estimadas relacionadas para cada intervenção de acordo com a fração de ejeção. As HRs foram extraídas das respectivas subanálises publicadas de ensaios clínicos:

Candesartana: Lund LH et al.⁷

Espironolactona: Pitt et al.²⁹ e Solomon SD et al.⁸

Betabloqueadores: Cleland JGF et al.⁹

Sacubitril-valsartana: Solomon SD et al.¹⁰

Empagliflozina: Butler J et al.¹⁷

Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER), que testou o iSGLT2 dapagliflozina e deve ser apresentado em breve, ajudarão a entender se há um efeito de classe. Um estudo com uma classe ligeiramente diferente, o inibidor do SGLT2-SGLT1 sotagliflozina, foi realizado em pacientes com diabetes e piora da IC. Foi demonstrada uma redução significativa do desfecho primário de morte cardiovascular, hospitalização e consultas urgentes por IC em todo o espectro da FE.¹⁸

Apesar do seu papel essencial no manejo da IC, a FE é uma medida imperfeita que sofre influência de diversos fenômenos biológicos. Sua ampla disponibilidade na prática clínica é contrabalançada por limitações na medição precisa da FE. As variabilidades inter e intraobservador das medidas de FE com ecocardiograma foram relatadas em 8-21% e 6-13%, respectivamente, o que limita a classificação correta em categorias com uma menor gama de valores de FE.¹⁴ Alguns estudos avaliaram as alterações longitudinais da FE, demonstrando variação considerável ao longo do tempo. Em um registro da Suécia, aproximadamente 1/3 dos pacientes mudou para uma categoria mais baixa e 1/4 mudou para uma categoria mais alta de FE durante um acompanhamento médio de 1,4 ano.¹⁴ Devido às limitações na medição da FE, métodos alternativos têm sido sugeridos para uma melhor abordagem da heterogeneidade na IC, como caracterização do tecido miocárdico com ressonância magnética, avaliação do strain longitudinal global a partir da análise de speckle-

tracking do ecocardiograma, múltiplas abordagens com biomarcadores e caracterização proteômica. No entanto, o uso dessas alternativas na orientação do manejo clínico ainda é limitado.¹⁴

Estudos bem realizados não objetivam apenas encontrar terapias eficazes, mas também auxiliam a compreender a fisiopatologia de uma doença. A classificação da IC evoluiu paralelamente ao avanço da compreensão da doença. Apesar dos critérios rigorosos e pragmáticos necessários adotados em estudos clínicos, o efeito do tratamento com medicamentos para IC tem sido consistentemente modificado pela FE como uma medida contínua. Análises dos estudos mais recentes de IC com sacubitril-valsartana e iSGLT2 apontam para a mesma direção daqueles com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, agrupando as categorias de IC com FE abaixo do normal. Estou ansioso para ver o que aprenderemos com os próximos estudos de IC-FEP.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Fernandes-Silva MM.

Potencial conflito de interesse

Recebeu honorários de consultoria e palestras da Novartis.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart Failure with Mid-range or Mildly Reduced Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):100-16. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
4. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
6. Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, et al. Position Statement on Indications of Echocardiography in Adults - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(1):135-81. doi: 10.5935/abc.20190129.
7. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction in CHARM: Characteristics, Outcomes and Effect of Candesartan Across the Entire Ejection Fraction Spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(8):1230-9. doi: 10.1002/ehf.1149.
8. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Spironolactone in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
9. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-Blockers for Heart Failure with Reduced, Mid-range, and Preserved Ejection Fraction: An Individual Patient-level Analysis of Double-blind Randomized Trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehx564.
10. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
11. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
12. Rohde LE, Claggett BL, Wolsk E, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Cardiac and Noncardiac Disease Burden and Treatment Effect of Sacubitril/Valsartan: Insights from a Combined PARAGON-HF and PARADIGM-HF Analysis. *Circ Heart Fail*. 2021;14(3):e008052. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008052.
13. Wolsk E, Claggett B, Køber L, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, et al. Contribution of Cardiac and Extra-cardiac Disease Burden to Risk of Cardiovascular Outcomes Varies by Ejection Fraction in Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):504-10. doi: 10.1002/ehf.1073.
14. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart Failure with Mid-range or Mildly Reduced Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(2):100-16. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.
15. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
16. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibition with Empagliflozin on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Rationale for and Design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1279-87. doi: 10.1002/ehf.1596.
17. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, et al. Effect of Empagliflozin in Patients with Heart Failure Across the Spectrum of Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(5):416-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehab798.
18. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
19. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
20. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250.
21. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-Ventricular Systolic Function Intolerant to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: The CHARM-Alternative Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left-Ventricular Ejection Fraction: The CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
23. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.

24. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshtus J, et al. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
25. Dargie HJ, Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
27. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
28. Yamamoto K, Origasa H, Hori M. Effects of Carvedilol on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):110-8. doi: 10.1093/eurjhf/hfs141.
29. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
30. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
31. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
32. Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov. 2017 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02901184?cond=spririt+heart+failur&draw=2&rank=1>.
33. Clinical Trials Register - Search for Spirit Heart Failure [Internet]. Amsterdam: EU Clinical Trials Register. c2022 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=spririt+heart+failure>.
34. Study to Evaluate the Efficacy (Effect on Disease) and Safety of Finerenone on Morbidity (Events Indicating Disease Worsening) & Mortality (Death Rate) in Participants with Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction (Proportion of Blood Expelled Per Heart Stroke) Greater or Equal to 40% [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov. 2020 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435626?cond=NCT04435626&draw=2&rank=1>.
35. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
37. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
38. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure [Internet]. Bethesda: ClinicalTrials.gov. 2021 [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213?cond=nct03619213&draw=2&rank=1>.
39. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Sequenciamento Farmacológico na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Uma Abordagem Baseada em Fenótipos Clínicos

Clinical Profile-Based Pharmacological Sequencing for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Evandro Tinoco Mesquita,^{1,2,3,4}  Eduardo Thadeu de Oliveira Correia,¹ Letícia Mara dos Santos Barbeta¹

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Instituto Cardiovascular do Complexo Hospitalar de Niterói,² Niterói, RJ – Brasil

PROCEPI-DASA³ Niterói, RJ – Brasil

6ª enfermaria Santa Casa,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) tradicionalmente é categorizada em fenótipos de acordo com a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, sendo que um desses fenótipos é a IC com FE preservada (ICFEp; FE $\geq$ 50%).¹ Nas últimas décadas, surgiram uma infinidade de tratamentos medicamentosos que reduzem as taxas de mortalidade e hospitalização por IC com FE reduzida. No entanto, embora a ICFEp represente cerca de 50% dos casos de IC, até o momento, apenas a empagliflozina demonstrou reduzir a hospitalização por IC e nenhum medicamento reduziu o risco de morte cardiovascular em ensaios clínicos randomizados (ECRs).² Uma hipótese que pode explicar a falta de tratamentos que reduzam os desfechos concretos na ICFEp é a variedade de fenótipos que constituem a ICFEp como síndrome.³ Considerando esse cenário, neste artigo, discutimos evidências de ECRs e análises post-hoc de ECRs que podem ajudar a melhorar os desfechos de ICFEp, auxiliar os médicos e preparar o caminho para futuros ECRs.

Fenótipos clínicos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

A ICFEp é uma síndrome clínica resultante da interação de múltiplas comorbidades que levam a estados inflamatórios e produzem anormalidades cardíacas e extracardíacas.³ Devido à diversidade de comorbidades que podem levar à ICFEp, essa síndrome clínica é altamente heterogênea, o que, portanto, pode explicar por que os ECRs que investigam um tratamento único não conseguiram reduzir a mortalidade cardiovascular em pacientes com ICFEp.³

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Antagonistas Adrenérgicos Beta; Digoxina.

Correspondência: Evandro Tinoco Mesquita •

Hospital Universitário Antônio Pedro - R. Marquês de Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: etmesquita@gmail.com

Artigo recebido em 25/02/2022, revisado em 25/02/2022, aceito em 07/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220014>

Estudos anteriores, que usaram técnicas de aprendizado de máquina, identificaram diferentes fenogrupos que consistem em uma combinação de características clínicas (hipertensão pulmonar, congestão pulmonar, fibrilação atrial, fraqueza muscular esquelética e incompetência cronotrópica),^{4,5} conforme ilustrado na Figura 1. Além das características clínicas diferentes, esses fenogrupos têm prognóstico diferente e também parecem responder de modo diferente aos tratamentos clínicos.^{4,5} Portanto, classificar os pacientes com ICFEp em fenogrupos, de acordo com suas características clínicas, pode constituir um aspecto fundamental para orientar o tratamento clínico.

Tratamentos medicamentosos baseados em evidências para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Como mencionado anteriormente, embora haja uma variedade de medicamentos que melhoram os desfechos para IC com FE reduzida, isso não ocorre para ICFEp. Uma etapa fundamental do manejo da ICFEp é tratar etiologias e comorbidades (p. ex., hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana, obesidade, anemia, doença renal crônica, etc.).¹ Isso pode não apenas reduzir a progressão da doença, mas também reduzir a hospitalização por IC.¹ Em relação às terapias modificadoras da doença, apenas a empagliflozina tem evidências robustas de um ECR para justificar seu uso para tratar ICFEp.² No entanto, análises post-hoc de ECRs indicam que outros tratamentos medicamentosos também podem reduzir os desfechos na ICFEp. Isso é ilustrado principalmente pelo ensaio clínico TOPCAT, no qual a espironolactona não reduziu o desfecho primário em pacientes com ICFEp em comparação com placebo, embora tenha sido eficaz entre pacientes com peptídeos natriuréticos elevados.^{6,7} Além disso, surpreendentemente, os pacientes das Américas apresentaram uma redução de risco de 18% do desfecho primário, enquanto na Rússia e na Geórgia, a espironolactona não melhorou o prognóstico.⁶ Uma análise post-hoc do ensaio clínico CHAMPION também mostrou que mudanças nas terapias diuréticas e vasodilatadoras, de acordo com a pressão da artéria pulmonar, reduziram em 46% a taxa de incidência de internação por IC em ICFEp com classe III da New York Heart Association (NYHA).⁸ Portanto, isso pode indicar que os diuréticos não apenas controlam os sintomas da

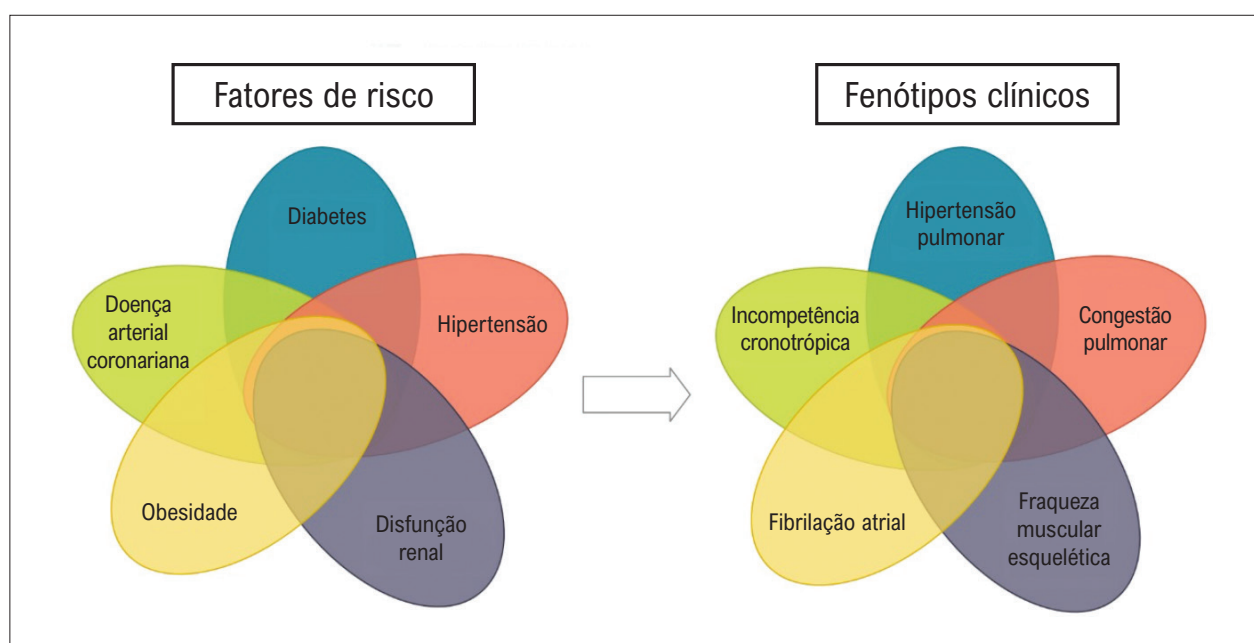


Figura 1 – Interação de fatores de risco cardiometabólicos que produzem uma combinação complexa de características clínicas constituindo fenótipos únicos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Tabela 1 – Ensaios clínico randomizados e controlados de fase III de tratamentos farmacológicos para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Estudo	Medicamento	Intervalo de FEVE	Outros critérios de inclusão	Mortalidade por todas as causas	Mortalidade por DCV	Morte por DCV ou hospitalização por IC	Hospitalização por IC
PEP-CHF	Perindopril	Índice de mobilidade da parede do VE $\geq 1,4$	IC sintomática tratada com diurético, disfunção diastólica, idade ≥ 70 anos	1,09 (0,75-1,58)	0,98 (0,63-1,53)	NR	0,86 (0,61-1,20)
CHARM-Preserved	Candesartan	$> 40\%$	NYHA II-IV, história de DCV hospitalização	NR	0,99 (0,80-1,22)	0,89 (0,77-1,03)	0,85 (0,72-1,01)
I-PRESERVE	Irbesartana	$\geq 45\%$	NYHA III-IV ou NYHA II com IC hospitalização anterior a 6 meses, idade ≥ 60 anos	1,00 (0,88-1,14)	1,01 (0,86-1,18)	0,96 (0,84-1,09)	0,95 (0,81-1,10)
PARAGON-HF	Sacubitril-valsartana	$\geq 45\%$	NYHA II-IV, atrial esquerdo aumento ou hipertrofia do VE e BNP elevado ≥ 300 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 900 pg/mL ou internação por IC nos últimos 9 meses	0,97 (0,84-1,13)	0,95 (0,79-1,16)	0,87 (0,75-1,01)	0,85 (0,72-1,00)
TOPCAT	Espironolactona	$\geq 45\%$	≥ 1 sinal de IC e ≥ 1 Sintoma de IC, hospitalização por IC nos últimos 12 meses, ou BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 360 pg/mL, idade ≥ 50 anos	0,91 (0,77-1,08)	0,90 (0,73-1,12)	0,89 (0,77-1,04)	0,83 (0,69-0,99)
EMPEROR-Preserved	Empagliflozina	$\geq 40\%$	NYHA II-IV, 18 anos ou mais, NT-proBNP > 300 pg/mL ou NT-proBNP > 900 pg/mL para pacientes com IC e FA	1,00 (0,87-1,15)	0,91 (0,76-1,09)	0,79 (0,69-0,90)	0,73 (0,61-0,88)
DIG-PEF	Digoxina	$> 45\%$	RS	0,99 (0,76-1,28)	1,00 (0,73-1,36)	0,88 (0,70-1,11)	0,79 (0,59-1,04)

DCV: doença cardiovascular; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; NT-proBNP: peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal; VE: ventrículo esquerdo.

IC, mas também podem reduzir a hospitalização por IC. Finalmente, embora o ensaio clínico PARAGON-HF não tenha mostrado benefício do sacubitril-valsartana para ICFeP, uma análise pré-especificada desse ECR mostrou que o sacubitril-valsartana reduziu o desfecho primário em mulheres com ICFeP, devido à redução da hospitalização por IC.⁹ Na Tabela 1, detalhamos os ECRs de fase III que investigaram tratamentos farmacológicos para ICFeP.

Sequenciamento farmacológico baseado em perfil clínico para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Conforme analisado acima, além do tratamento da etiologia, temos três tratamentos medicamentosos que podem beneficiar pacientes com ICFeP, com base em ECRs (empagliflozina), análise post-hoc de ECRs (antagonistas do receptor mineralocorticoide, ARM) e evidências indiretas de ECRs (diuréticos).^{2,7,8} Além disso, personalizar o tratamento da ICFeP de acordo com a apresentação clínica e a presença de fatores de risco, de modo semelhante a outras síndromes, pode beneficiar os pacientes com ICFeP em vez de apenas focar em um tratamento único para todos.³ Na Tabela 2, sugerimos uma abordagem farmacológica para tratar pacientes com ICFeP de acordo com sua apresentação clínica e fatores de risco, semelhante à descrita por Shah et al.³ mas à luz de novas evidências de ECRs e análises post-hoc revisadas neste artigo.

Perspectivas

A heterogeneidade da ICFeP como síndrome pode explicar por que todos os ensaios clínicos falharam em produzir uma redução significativa da mortalidade cardiovascular nessa população. Novos ensaios clínicos que incluam uma população específica de pacientes com ICFeP com um conjunto único de características clínicas e fatores de risco podem revelar tratamentos clínicos eficazes a serem adotados pelas diretrizes de IC. Por exemplo, Park et al. demonstraram que, para pacientes com IC com FE > 40% e strain longitudinal global < 14%, o uso de betabloqueador associou-se à melhora da sobrevida, enquanto para aqueles com strain longitudinal global > 14%, isso não foi verdadeiro.¹⁰ No entanto, a caracterização dos fenótipos da ICFeP está em desenvolvimento e ainda há espaço para futuros estudos multicêntricos em larga escala, utilizando novos biomarcadores e técnicas de imagem, para melhor reconhecer os fenótipos de ICFeP.

Conclusões

Embora a ICFeP represente cerca de 50% dos casos de IC, faltam tratamentos que produzam redução da morte cardiovascular. Mudar de uma abordagem única para uma estratégia farmacológica baseada em perfil clínico pode ser essencial para produzir uma redução significativa de desfechos concretos na ICFeP. No entanto, embora

Tabela 2 – Estratégia farmacológica para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, de acordo com perfil clínico e fatores de risco. Fenótipos clínicos e tabela adaptados de Shah et al.³

	Congestão pulmonar	Incompetência cronotrópica	Hipertensão pulmonar	Fraqueza muscular esquelética	Fibrilação atrial
Obesidade	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Estimulação atrial	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação
Diabetes	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Estimulação atrial	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação
Hipertensão	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Estimulação atrial	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação
Disfunção renal	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário/Estimulação atrial se necessário	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação
DAC	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização/Estimulação atrial se necessário	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação

ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; DAC: doença arterial coronariana; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; IRAN: inibidor do receptor da angiotensina-neprilissina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; PDE: inibidores de fosfodiesterase.

conceitualmente sólido, esse modelo terapêutico ainda precisa ser validado por ECRs.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Mesquita ET, Correia ETO, Barbetta LMS; Obtenção de dados: Correia ETO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia ETO, Barbetta LMS.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
- Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
- Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):172-84. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
- Girerd N, Ferreira JP, Rossignol P, Zannad F. A Tentative Interpretation of the TOPCAT Trial Based on Randomized Evidence from the Brain Natriuretic Peptide Stratum Analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1411-14. doi: 10.1002/ehf.621.
- Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring Guides Management to Reduce Decompensation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):935-44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
- McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
- Park JJ, Choi HM, Hwang IC, Park JB, Park JH, Cho GY. Myocardial Strain for Identification of β -Blocker Responders in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(11):1462-69.e8. doi: 10.1016/j.echo.2019.06.017.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Repensando a Definição de Insuficiência Cardíaca Baseada em Fração de Ejeção: Reflexões com Impacto na Terapêutica

Rethinking the Definition of Heart Failure Based on Ejection Fraction: Reflections with Impact on Therapy

Marcelo Iorio Garcia^{1,2,3} 

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Clínica São Vicente da Gávea,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

A definição universal de insuficiência cardíaca (IC) vem em constante mudança nas últimas décadas. É preciso que seja simples e compreensível, de fácil aplicação clínica, capaz de diferenciar os estágios e a gravidade dos pacientes, permitindo uma estratificação dos níveis de cuidado e, principalmente, dos candidatos a terapias específicas.

Quanto à fração de ejeção (FEj), motivo de nossa reflexão, foi proposto no último documento as seguintes subdivisões de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEjVE): IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), FEj $\leq$ 40%; IC com FEj levemente reduzida (ICFELr), FEj 41% a 49%; IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), FEj $\geq$ 50%; e IC com FEj melhorada (ICFEm), IC com FEj $\leq$ 40% que aumentou pelo menos 10 pontos, com segunda medida alcançando $>$ 40%.¹

Vamos discutir alguns problemas em relação a FEj. De uma maneira simples, a FEjVE reflete o percentual de sangue ejetado pelo VE em relação à quantidade de sangue presente nesta cavidade. Pensemos alguns aspectos: Primeiro, vamos discutir reserva contrátil (RC), que reflete a diferença entre contratilidade em repouso comparada ao esforço, quer induzida pelo exercício (teste de esforço) ou de maneira farmacológica (por exemplo, a dobutamina).² Quantos de nós utilizamos o ecocardiograma (ECO) de esforço para cálculo da RC, ou seja, do desempenho do VE sob estresse? Em resumo, nada sabemos de RC e nos satisfazemos com a informação da FEj em repouso. Segundo, analisemos dimensões ventriculares versus o conceito de função. Na Figura 1 temos quatro exemplos com diferentes dimensões do VE, porém gerando um mesmo volume sistólico (VS). O VE de dimensão menor (por exemplo, estenose aórtica ou miocardiopatia hipertrófica), em vigência de esforço, vai tentar aumentar o VS de uma maneira hiperdinâmica. No outro extremo, temos o VE de grandes dimensões, hipodinâmico, que se adapta às condições de esforço através de uma dilatação cavitária. Reparem que o VS é o mesmo em diferentes valores de FEj. O que eles têm em comum? A incapacidade de gerar um maior VS em condições de esforço.³ A FEj está nos dizendo pouco.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Volume Sistólico; Terapêutica.

Correspondência: Marcelo Iorio Garcia •

Av. Nossa Senhora de Copacabana, 647/814. CEP 22050-002, Copacabana, RJ - Brasil

E-mail: mioriogarcia@gmail.com

Artigo recebido em 11/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220016>

Terceiro, vamos falar do método de Simpson, recomendado para cálculo da FEj. Utilizamos o corte apical do VE, quatro e duas câmaras (Ap4c e Ap2c), assumindo várias formas geométricas para o cálculo dos volumes ventriculares e da FEj. O que deixamos de calcular utilizando essa estratégia? Além dessas fórmulas funcionarem em ventrículos contraindo de forma de simétrica, a utilização desses dois cortes não contempla a parede ínfero-lateral do VE, estudada no corte apical longitudinal (também chamado de corte tricameral). Ou seja, para englobar o VE como um todo precisamos do método tridimensional (ECO 3D).⁴ Quantos de nós recebemos em nossos laudos a FEj calculada pelo 3D? Qual a disponibilidade do ECO 3D na prática clínica? Quantos estudos de IC com etiologia isquêmica foram apresentados ao longo dos anos, contemplando apenas o método de Simpson tradicional? E quantos desses tinham infartos da parede lateral do VE? A Figura 2 exemplifica esses problemas.

Por último, vamos lembrar que alterações na pré e pós-carga do VE, influenciam o cálculo da FEj.⁵ A presença de regurgitação mitral é muito comum no cenário clínico da IC. Qual é a FEj “ideal” em vigência de insuficiência mitral grave (Figura 3)?

Apesar de todas essas limitações, a FEj estimada pelo ECO continua sendo o método de escolha. É uma ferramenta prática, de fácil aplicabilidade e amplamente difundida na literatura. A ressonância tem um grande papel nos casos em que há dificuldade técnica relacionada ao ECO e/ou em casos duvidosos, porém é de grande limitação para utilizar em larga escala.⁶

E qual será o motivo dessa subdivisão de acordo com a FEj, em especial o conceito de *mid-range* (ICFELr)? Vamos analisar as definições de IC nas últimas cinco décadas:⁷⁻¹¹

- 1980-1990: incapacidade de bombear o sangue necessário para as demandas metabólicas ou só fazê-lo às custas do aumento nas pressões de enchimento do VE – classificação basicamente hemodinâmica.

- 1991-2000: praticamente só pensávamos no modelo ICFEr (a disfunção que tínhamos em mente era basicamente sistólica).

- 2001-2010: o conceito de ICFEp é desenvolvido. Mesmo com função sistólica preservada, o diagnóstico de IC é realizado na presença de sinais e sintomas, alterações estruturais (dilatação do átrio esquerdo, hipertrofia do VE) e elevação de peptídeos natriuréticos.

- 2011-2020: Nessa década grandes estudos em ICFEr se basearam na FEj $<$ 40% apesar da definição pelas diretrizes estabelecerem FEj $<$ 50%. Se analisarmos as diretrizes de ECO, o ponto de corte é de FEj $<$ 55%.

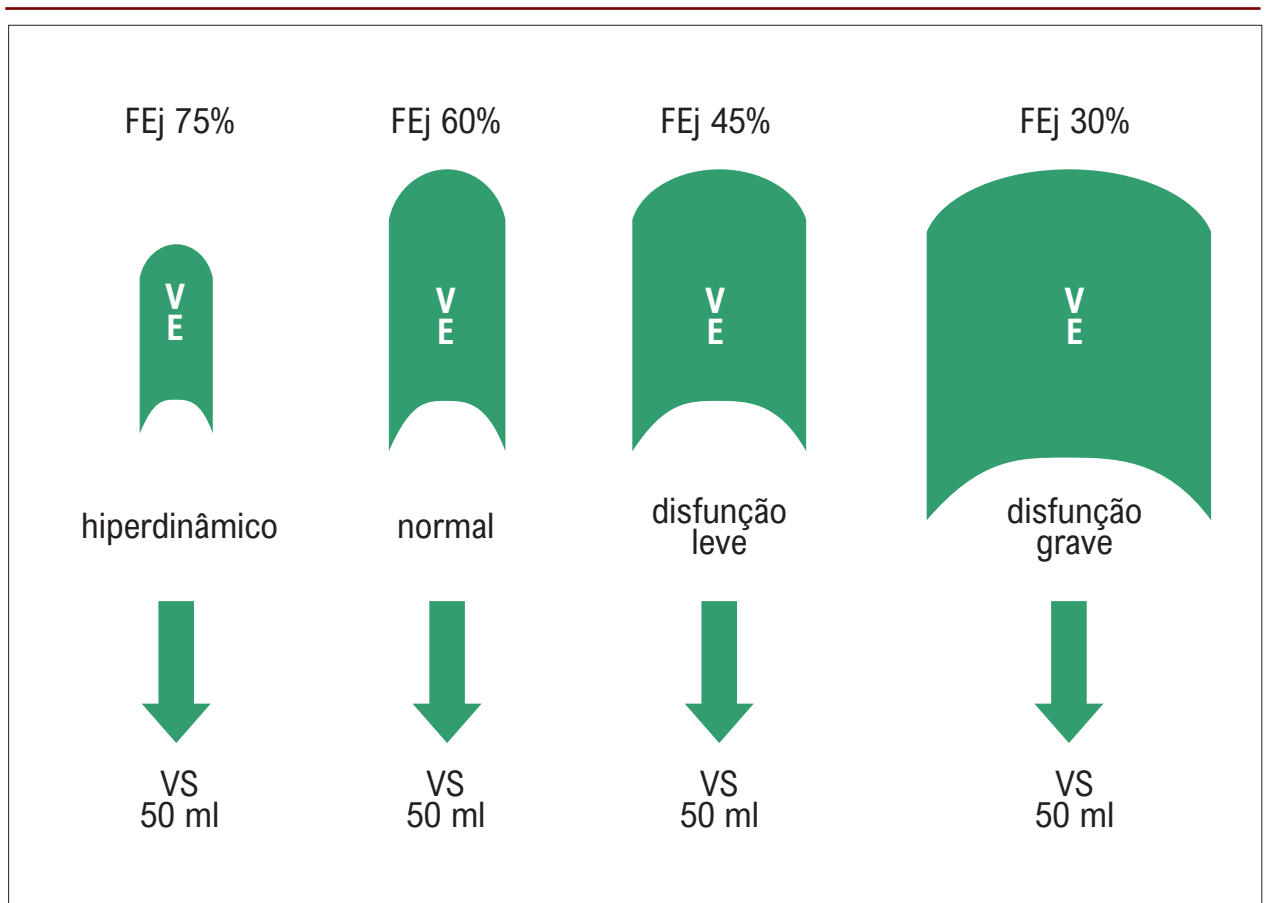


Figura 1 – Representação esquemática de diferentes dimensões do ventrículo esquerdo (VE), com diferentes frações de ejeção (FEj) porém gerando o mesmo volume sistólico (VS).

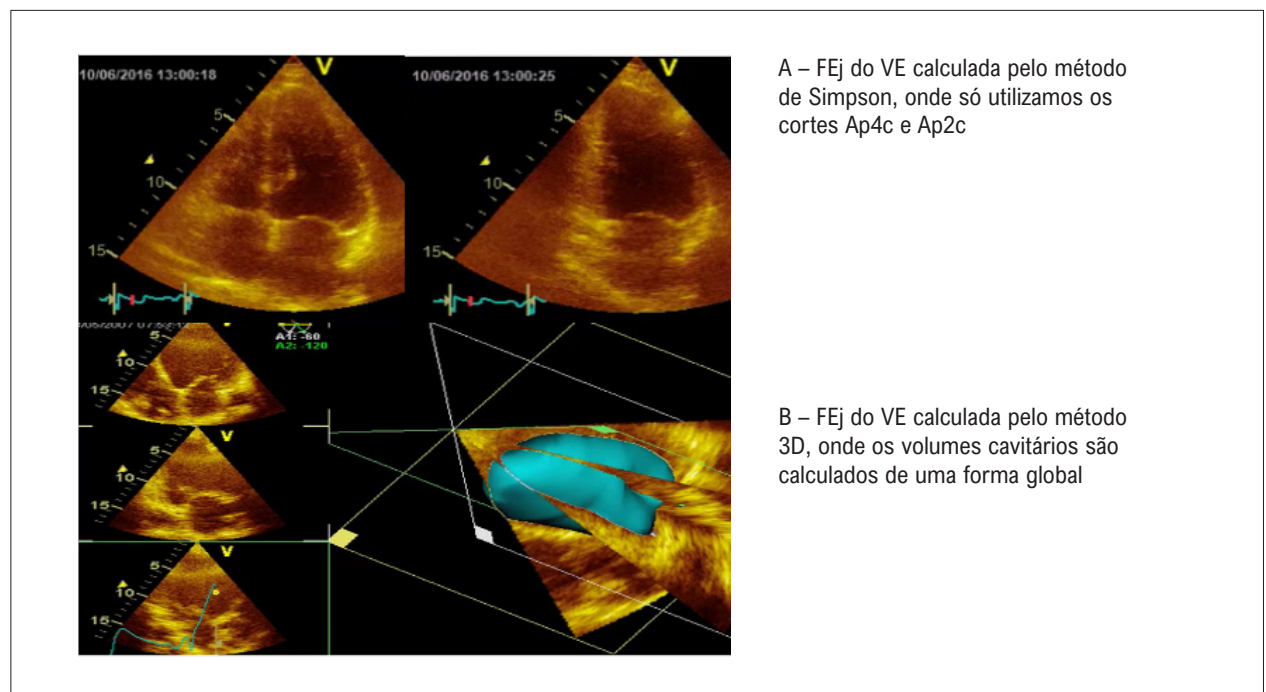


Figura 2 – No esquema A, exemplo do cálculo da fração de ejeção (FEj) do ventrículo esquerdo (VE) pelo método de Simpson. em B, a FEj pelo método 3D.

Ponto de Vista

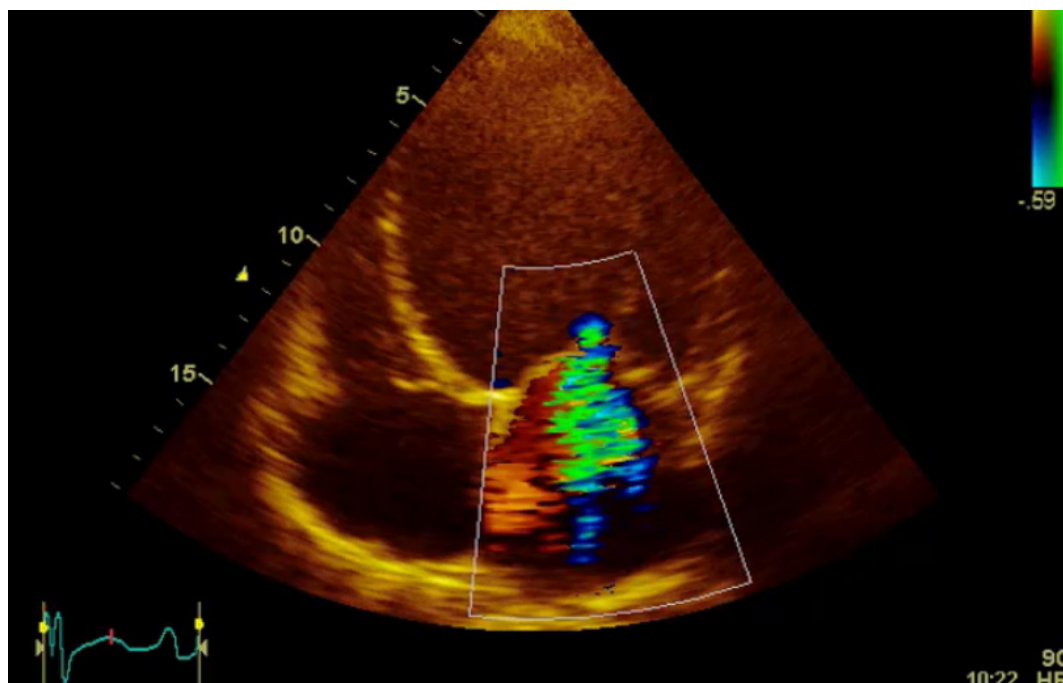


Figura 3 – Insuficiência mitral secundária à dilatação do anel valvar (*tethering*).

• 2021-2030: como será a próxima década? Temos um gap, uma lacuna a ser estudada:

“Grandes estudos de FEj < 40% (ICFEr) versus FEj > 50% a 55% (ICFEp)”

O que acontece naqueles pacientes com fração de ejeção intermediária? (FEj 40% a 49%). O interesse nesse grupo, chamado de ICFELr, ganha muita força principalmente após os resultados do estudo PARADIGM¹² e mais recentemente do estudo PARAGON,¹³ ambos utilizando o sacubitril/valsartana em substituição ao enalapril. Mesmo naqueles em que a FEj ainda se encontra preservada, quanto mais próxima do limite inferior da normalidade, maior o benefício do fármaco, em especial em alguns cenários específicos, como demonstrado nas mulheres. Apesar de resultado favorável em análise de subgrupo, em uma síndrome tão heterogênea como a ICFEp, em que na verdade lidamos com várias doenças e diferentes fenótipos, a estratégia de estudarmos medidas de intervenção que possam atenuar a evolução, é sempre um desafio. Se citarmos apenas os estudos recentes em ICFEr e ICFEp, veremos que os pontos de corte na FEj são bastante heterogêneos, o que torna mais difícil a aplicação na prática clínica.

A ferramenta FEj vai continuar sendo nosso parâmetro principal, portanto devemos ter em mente: 1) A FEj não é um parâmetro estático, muda com o tempo e com a evolução da doença. 2) A consideração de outras variáveis fornecidas pelo ECO, em especial a titulação volêmica. A hipervolemia é a principal causa de descompensação de nossos pacientes. 3) Qual a acurácia do método em diferenciar FEj 39% de FEj 41%? Isso colocaria o paciente em classificações diferentes, e a decisão de tratamento será sempre clínica. 4) Quantos de

nós realmente recebemos a estimativa da FEj pelo método de Simpson (Figura 4)?

A evolução dos métodos de imagem certamente nos ajudará na padronização dessa importante ferramenta. A incorporação do estudo da deformação miocárdica do VE (*strain*) de uma forma mais amigável, e a implementação de algoritmos pré-determinados¹⁴ (*machine learning*) terão papéis fundamentais na determinação acurada e estimativa automatizada da FEjVE.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Garcia MI

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

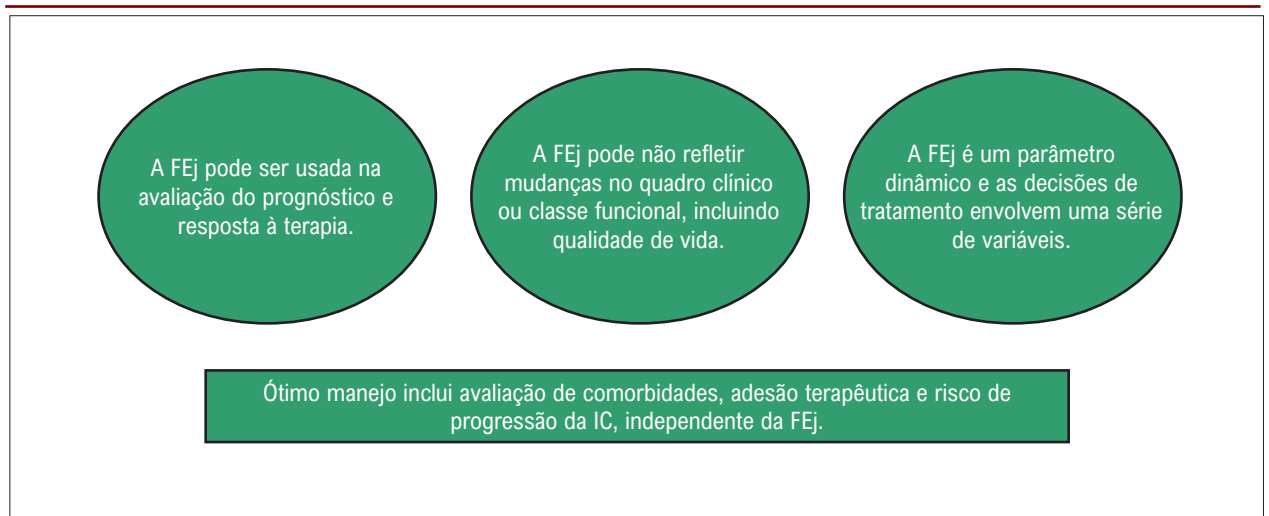


Figura 4 – A fração de ejeção (FEj) no cenário da IC.

Referências

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-80. doi: 10.1002/ehf.2115.
2. Waddingham PH, Bhattacharyya S, Zalen JV, Lloyd G. Contractile Reserve as a Predictor of Prognosis in Patients with Non-ischaemic Systolic Heart Failure and Dilated Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Echo Res Pract.* 2018;5(1):1-9. doi: 10.1530/ERP-17-0054.
3. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Update of the Brazilian Guidelines for Valvular Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4):720-75. doi: 10.36660/abc.20201047.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
5. Dupuis M, Mahjoub H, Clavel MA, Côté N, Toubal O, Tastet L, et al. Forward Left Ventricular Ejection Fraction: A Simple Risk Marker in Patients With Primary Mitral Regurgitation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006309. doi: 10.1161/JAHA.117.006309.
6. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 Appropriateness Criteria for Cardiac Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(7):1475-97. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.003.
7. Wagner S, Cohn K. Heart Failure. A Proposed Definition and Classification. *Arch Intern Med.* 1977;137(5):675-8. doi: 10.1001/archinte.137.5.675.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ehf.592.
10. Tsutsui H, Isebe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure—Digest Version. *Circ J.* 2019;83(10):2084-184. doi: 10.1253/circ.CJ-19-0342.
11. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
14. Seetharam K, Brito D, Farjo PD, Sengupta PP. The Role of Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging: State of the Art Review. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:618849. doi: 10.3389/fcvm.2020.618849.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Tratamento da Insuficiência Cardíaca Baseada em Níveis de Peptídeos Natriuréticos: Uma Questão ainda não Resolvida?

Treatment of Heart Failure Based on Natriuretic Peptide Levels: A Question That Has Yet to be Solved?

Carlos Eduardo Lucena Montenegro,^{1,2,3} Taciana Queiroz Medeiros Gomes,¹ Ana Carla Alves de Souza Lyra,¹ Joyce Santana do Nascimento,¹ Luana do Amaral Dias¹

Procace – Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco – Universidade de Pernambuco (UPE),¹ Recife, PE – Brasil

Cecom – Centro Cardiológico Ovídio Montenegro,² Recife, PE – Brasil

Real Hospital de Beneficência Portuguesa de Pernambuco,³ Recife, PE – Brasil

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de morte, hospitalização e re-hospitalização em todo o mundo. Apesar dos avanços no tratamento com novas drogas, dispositivos e transplante cardíaco, essa condição ainda está associada a uma importante morbidade e mortalidade.¹ Um dos fatores que provavelmente contribui para esse fato é a dificuldade de titulação de doses de medicamentos direcionados para IC.²

Muitos profissionais que lidam com a doença, têm dificuldade em reconhecer estágios de deterioração precoces e são relutantes em aumentar medicações por conta do receio de possíveis efeitos colaterais, como hipotensão ou insuficiência renal.³ Há também uma eterna busca de um parâmetro, mais objetivo, que possa guiar a titulação das medicações.

Nos últimos anos, principalmente depois da revolução causada pela teoria neuro-humoral da IC, biomarcadores como os peptídeos natriuréticos (BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B) têm sido usados como medida mais objetiva para diagnosticar e definir prognóstico de pacientes com IC.³

O BNP é um neurohormônio secretado predominantemente pelo ventrículo cardíaco em resposta à sobrecarga de pressão⁴ e/ou volume.⁵ O precursor do BNP é o proBNP, um pró-hormônio biologicamente inativo de 108 aminoácidos, armazenado em grânulos de secreção nos miócitos. O proBNP é clivado por uma protease em BNP (um peptídeo de 32 aminoácidos fisiologicamente ativo) e NT-proBNP, um peptídeo de 76 aminoácidos biologicamente inerte. Comparado com o BNP, o NT-proBNP é uma sequência peptídica mais longa (76 versus 32 aminoácidos) e com uma meia-vida mais longa (60 a 120 minutos versus 15 a 20

minutos)⁶ (Figura 1). O BNP e NT-proBNP são biomarcadores usados no diagnóstico, prognóstico, estratificação de risco e manejo de pacientes com IC.⁷ O BNP não é apenas um biomarcador padrão ouro na IC, ele também desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase circulatória, tendo, como seu próprio nome diz, propriedades natriuréticas.⁷

Vários ensaios clínicos^{3,9-15} randomizados avaliaram se o uso seriado de BNP poderia ser útil para guiar a titulação da terapêutica medicamentosa da IC, melhorando os desfechos clínicos em comparação à terapia somente guiada por sintomas. Os estudos foram desenhados de forma bem heterogênea e os resultados, principalmente no que tange à redução de hospitalizações e mortalidade, são controversos, a depender da estratégia de redução do BNP e da população estudada.

Salientamos que no que tange ao uso do BNP/NT-proBNP para o diagnóstico de IC ou para definição prognóstica, não há dúvidas sobre sua utilidade, inclusive foi posto, nas diretrizes mais atuais e até mesmo na recentemente publicada *Universal Definition of Heart Failure*, que os peptídeos natriuréticos fazem parte do fluxograma diagnóstico da IC, independente do seu fenótipo de apresentação (Figura 2).¹⁶⁻¹⁸

A breve revisão a seguir tenta resumir as informações sobre os estudos que tentaram guiar o tratamento medicamentoso da IC baseados nos níveis dos peptídeos natriuréticos e os resultados clínicos apresentados até a data atual.

Ensaios em IC crônica

Vários estudos abordaram a hipótese que a terapia guiada pelo BNP ou NT-proBNP melhorariam os resultados clínicos na IC crônica.¹⁻¹² Embora alguns desses estudos tenham demonstrado uma redução nos eventos clínicos, nenhum deles isoladamente teve poder adequado para testar o efeito desta estratégia na mortalidade por todas as causas.

Um dos primeiros estudos abordando essa questão, publicado em 2000, foi promissor, sugerindo benefício em termos de mortalidade e internação por IC. Troughton et al.¹⁹ demonstraram a redução de eventos cardiovasculares totais (morte, internação hospitalar ou descompensação de IC) (19 versus 54, $p = 0,02$) mas seu estudo tinha um pequeno número de pacientes (69 pacientes) e um acompanhamento de curto prazo.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Peptídeos Natriuréticos; Peptídeo Natriurético Encefálico

Correspondência: Carlos Eduardo Lucena Montenegro •

Rua Aviador Severiano Lins, 182. Ap. 2301. CEP 51020-060, Boa Viagem, Recife, PE – Brasil

E-mail: ce_montenegro@yahoo.com.br

Artigo recebido em 25/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220017>

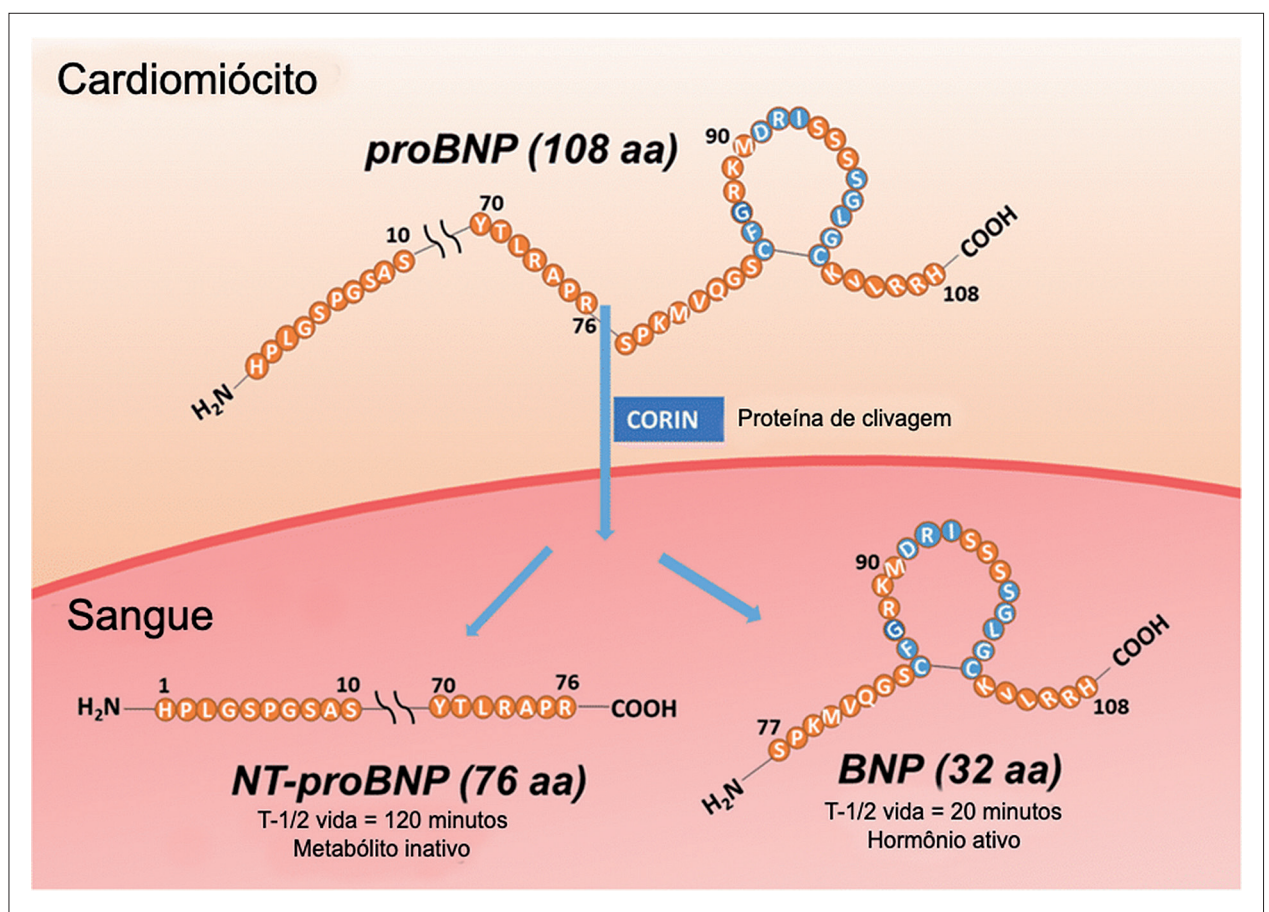


Figura 1 – Vias de síntese de NT-proBNP e BNP a partir de proBNP. Adaptado de Kim et al.⁸

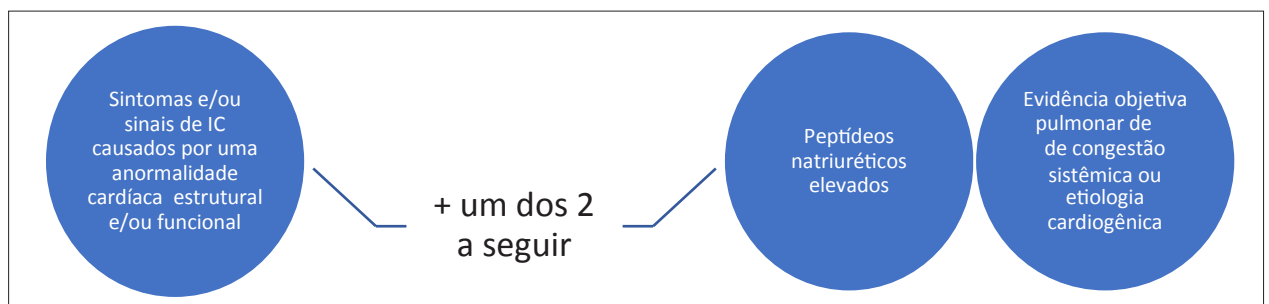


Figura 2 – Definição universal da IC, 2021. Adaptado de Bozkurt et al.¹⁷

Ensaios randomizados maiores foram publicados posteriormente, destacando-se entre eles o TIME-CHF²⁰ de 2009, um estudo multicêntrico, em pacientes com idade superior aos 60 anos, com um número de pacientes cerca de 7 vezes maior que o estudo de Troughton et al.¹⁹ (499 pacientes). Este ensaio não demonstrou diferença na terapia guiada por BNP versus terapia guiada por sintomas na sobrevida livre de hospitalizações por todas as causas (41% versus 40%, RR 0,91 [intervalo de confiança de 95%: 0,72 a 1,14]; $p = 0,39$) ou na qualidade de vida dos pacientes incluídos. Apenas houve redução na sobrevida livre de

hospitalizações por todas as causas na análise de subgrupo com idade entre 60 e 74 anos e nas hospitalizações por IC (desfecho secundário).

Em 2013, foi publicado, por Schou et al.,²¹ um outro ensaio clínico randomizado, com um total de 407 pacientes ambulatoriais com IC e que foram alocados para manejo clínico ou manejo clínico e monitoramento de NT-proBNP, com acompanhamento por 2,5 anos. E, caso o NT-proBNP aumentasse mais de 30%, uma lista de verificação clínica era realizada e o tratamento era modificado. Os pacientes tinham em média 73 anos, fração de ejeção de 30% e 85%

Artigo de Revisão

deles eram classe funcional I ou II (NYHA). O monitoramento de NT-proBNP não melhorou o desfecho composto primário (morte ou internação cardiovascular) (RR 0,96, intervalo de confiança de 95%: 0,71 a 1,29, $p = 0,766$) e não induziu uma mudança significativa na estratégia farmacológica.

Uma metanálise, publicada em 2014, por Troughton et al.,¹⁵ compilou a maioria dos artigos sobre o tema (11 ensaios clínicos randomizados), publicados entre 2000 e 2012, e teve como desfecho primário a análise de mortalidade por todas as causas. Nesta metanálise, foi observada uma redução do desfecho primário no grupo cujo tratamento era guiado pelos níveis de peptídeos natriuréticos (RR 0,62 [intervalo de confiança: 0,45 a 0,86]; $p = 0,004$) mas o benefício de sobrevivência foi observado apenas em pacientes mais jovens (até 75 anos) (RR 0,62; intervalo de confiança: 0,45 a 0,85; $p = 0,004$) e não nos pacientes mais velhos (≥ 75 anos) (0,98 [0,75 – 1,27]; $p = 0,96$). Desfechos secundários, como hospitalização por IC (0,80 [0,67 – 0,94]; $p = 0,009$) ou doença cardiovascular (0,82 [0,67 – 0,99]; $p = 0,048$), foram significativamente menores em pacientes guiados por BNP.

Porém, o banco de dados da Cochrane, em 2016, também publicou uma revisão sistemática com metanálise⁷ sobre o assunto, que incluiu 18 ensaios clínicos randomizados com 3.660 participantes (intervalo de idade média: 57 a 80 anos). Mas, diferente da metanálise citada anteriormente, esta não demonstrou evidência para diminuição de mortalidade por todas as causas (RR 0,87, intervalo de confiança de 95%: 0,76 a 1,01; pacientes = 3.169; estudos = 15), mesmo ao examinar subgrupos com menos ou mais de 75 anos de idade, nem para mortalidade por IC (RR 0,84, intervalo de confiança de 95%: 0,54 a 1,30; pacientes = 853; estudos = 6) usando o tratamento guiado por peptídeos natriuréticos. Houve apenas redução na admissão por IC no grupo com tratamento guiado por BNP (38% versus 26%, RR 0,70, intervalo de confiança de 95%: 0,61 a 0,80; pacientes = 1.928; estudos = 10), mas não houve evidência para redução da admissão por todas as causas (57% versus 53%, RR 0,93, intervalo de confiança de 95%: 0,84 a 1,03; pacientes = 1.142; estudos = 6).

Além das citadas, pelo menos 11 revisões foram realizadas sobre os efeitos do tratamento guiado por peptídeos natriuréticos: três revisões narrativas (De Vecchis et al.,²² DeBeradinis et al.,²³ Richards et al.²⁴), uma revisão sistemática sem metanálise (Balion et al.²⁵) e 6 revisões que incluíram metanálises (Felker et al.,⁹ Porapaktham et al.,¹⁰ Savarese et al.,¹¹ Li et al.,¹² De Vecchis et al.,¹⁴ Li et al.,²⁶ Xin et al.¹³). Dessas metanálises, 4 relataram que a terapia guiada pelos peptídeos reduziu a mortalidade por todas as causas em pacientes com IC e as outras duas não relataram nenhum efeito para a mortalidade por todas as causas. A admissão hospitalar por todas as causas foi analisada em 2 das revisões e nenhum efeito foi relatado. Quatro revisões relataram diminuição das admissões por IC favorecendo o tratamento guiado por peptídeos natriuréticos. Além disso, 2 revisões examinaram eventos adversos e não relataram diferença significativa entre os grupos.

A metanálise de De Vecchis et al.,¹⁴ incluiu seis ensaios clínicos randomizados ($n = 1.775$ pacientes) na comparação de terapia guiada por BNP versus terapia guiada por sintomas em pacientes ambulatoriais com IC crônica. Esta revisão

relatou que a terapia guiada diminuiu um resultado composto de mortalidade e hospitalizações por IC durante o período de acompanhamento (OR 0,64; intervalo de confiança de 95%: 0,43 a 0,95; $p = 0,028$), mas ao analisar mortalidade por todas as causas isoladamente, sem estar incluída num desfecho composto, não houve diferença significativa.

Na revisão com metanálise de Li et al.¹² também supracitada, em que foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados (2.414 pacientes), houve um risco menor de mortalidade por todas as causas (RR 0,83; intervalo de confiança de 95%: 0,69 a 0,99; $p = 0,035$) e reinternação por IC (RR, 0,75; intervalo de confiança de 95%: 0,62 a 0,91; $p = 0,004$) no grupo de terapia guiada por BNP. Na análise de subgrupo, viu-se que a reinternação por IC foi menor principalmente nos pacientes com menos de 70 anos (RR, 0,45; intervalo de confiança de 95%: 0,33 a 0,61; $p = 0,000$) ou com BNP basal mais alto (≥ 2114 pg/mL) (RR, 0,53; intervalo de confiança de 95%: 0,39 a 0,72). Além disso, Li et al.,²⁶ em 2014, concluiu análises de sensibilidade e mostrou que a redução na mortalidade por todas as causas e a admissão por IC foi observada especialmente em pacientes com fração de ejeção reduzida.

Em 2017 foi publicado o maior ensaio clínico randomizado e multicêntrico até então, o GUIDE-IT,²⁷ que explorou a mesma estratégia dos anteriores mas não demonstrou diferença entre os grupos no desfecho primário (tempo até a primeira internação por IC ou mortalidade cardiovascular) (32% versus 37%, RR 0,98; intervalo de confiança de 95%: 0,79 a 1,22; $p = 0,88$) e o estudo foi interrompido precocemente por futilidade, quando 894 dos 1.100 pacientes foram inscritos com acompanhamento médio de 15 meses. Também não houve diferença na análise dos desfechos secundários (mortalidade por todas as causas, total de hospitalizações por IC, os componentes individuais do desfecho primário e eventos adversos) ou níveis de NT-proBNP.

Por fim, mais uma metanálise, publicada por Pufulete et al.³ em 2018, com 14 ensaios clínicos randomizados, estudou sobre o assunto e não viu diferença significativa na mortalidade por todas as causas (13 estudos; RR 0,87, intervalo de confiança de 95%: 0,75 a 1,01) ou mortalidade cardiovascular (5 estudos; OR 0,88, intervalo de confiança de 95%: 0,67 a 1,16). Para mortalidade por todas as causas, houve interação significativa no grupo com terapia guiada por peptídeos apenas quando se avaliou os subgrupos. Ao analisar a estratégia de tratamento por idade, houve diferença no grupo menor que 75 anos ($p = 0,034$, 11 estudos; RR 0,70, intervalo de confiança de 95%: 0,53 a 0,92, pacientes < 75 anos e RR 1,07, intervalo de confiança de 95%: 0,84 a 1,37, pacientes ≥ 75 anos), e quando se analisou os grupos por fração de ejeção, grupo com IC com fração de ejeção reduzida teve resultado significativo ($p = 0,026$, 11 estudos; RR 0,84, intervalo de confiança de 95%: 0,71 a 0,99, pacientes com IC com fração de ejeção reduzida; e RR 1,33, intervalo de confiança de 95%: 0,83 a 2,11, pacientes com IC com fração de ejeção preservada). Ao avaliar os eventos adversos, foi evidenciado que os mesmos foram significativamente mais frequentes com terapia guiada por BNP versus terapia guiada por sintomas, principalmente às custas de insuficiência renal e hipotensão (5 estudos; OR 1,29, intervalo de confiança de 95%: 1,04 a 1,60).

Ensaio em IC aguda ou agudamente descompensada

Tendo em vista a importância dos peptídeos natriuréticos para o diagnóstico e prognóstico nos pacientes com IC aguda, era esperado que outros estudos tentassem estabelecer estratégias de tratamento guiadas pelos peptídeos natriuréticos.²⁸⁻³⁰ Carubelli et al. avaliaram a estratégia de usar NT-proBNP (> 3000 ng/L antes da alta) em 280 pacientes, a fim de intensificar a terapia medicamentosa para IC aguda.³¹ Um dos grupos intensificou a terapêutica medicamentosa, principalmente a base de aumento de dose de diuréticos (sem um alvo pré-especificado de NT-proBNP), versus outro grupo de pacientes que receberam alta sem quaisquer ajustes na terapia. O estudo não foi capaz de demonstrar diferença nos resultados e em comparação apenas com a avaliação clínica não foi evidenciada melhora do prognóstico.³¹

Dentro deste mesmo contexto, Stienen et al.³² conduziram estudo prospectivo randomizado controlado com intenção de avaliar o impacto do tratamento hospitalar seguindo a orientação de redução pré-definida de NT-proBNP (> 30% de redução da admissão à alta) versus tratamento convencional. A população estudada tinha níveis de NT-proBNP > 1700 ng/L. O desfecho primário composto compreendia mortalidade por todas as causas, reinternações por IC em 180 dias e morte até 180 dias da alta. Os desfechos secundários foram mortalidade por todas as causas em 180 dias, readmissões por IC em 180 dias e um composto de mortalidade por todas as causas e readmissões por IC em 90 dias.

A curva de Kaplan-Meier do estudo de Stienen et al.³² (Figura 3) demonstra que a mortalidade por todas as causas ou readmissão por IC em 180 dias após a randomização ocorreu em 72 pacientes (36%) no grupo guiado por NT-proBNP e em 73 pacientes (36%) no grupo de terapia convencional (hazard ratio para terapia guiada por NT-proBNP, 0,96; intervalo de confiança de 95%: 0,72 a 1,37; $p = 0,99$). Em relação aos desfechos secundários também não houve significância estatística entre os grupos, nesse contexto, demonstrando que a terapia guiada não melhorou prognóstico. Relevante ressaltar que os pacientes com NT-proBNP reduzido em 30% tiveram mais eventos cardiovasculares que os pacientes que estavam no grupo controle, onde o tratamento não foi guiado pelo valor do NT-proBNP.³²

Em relação ao controle adequado da congestão na IC aguda, vários estudos demonstraram a relação entre congestão residual e o aumento de morbidade e mortalidade.³³ O'Neill et al.³⁴ avaliaram a correlação entre medidas hemodinâmicas (através de cateter de artéria pulmonar) e os níveis de BNP em pacientes com IC aguda grave, em aferições à admissão, com 12 e 36 h de seguimento.³⁴ As concentrações séricas de BNP não foram capazes de prever mudanças hemodinâmicas nesses pacientes.

Em contrapartida, uma análise retrospectiva do estudo DOSE-AHF, que envolveu pacientes hospitalizados com diagnóstico de IC aguda, avaliou a relação entre 3 marcadores de descongestão em 72 horas: perda de

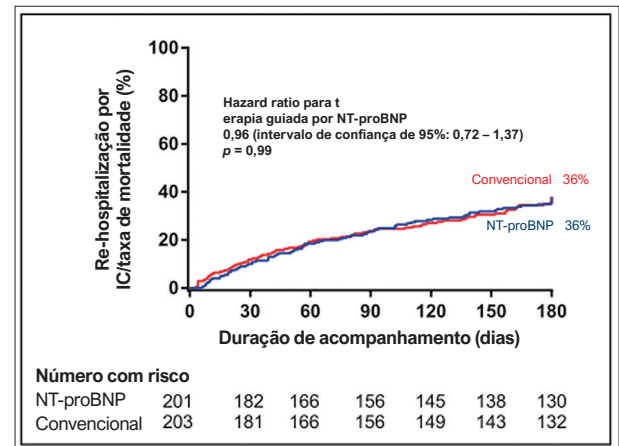


Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida acumulada de acordo com o grupo estudado.

peso, perda de líquido e percentual de redução nos níveis séricos de NT-proBNP, além de melhora clínica sintomática de dispneia.³⁵ Foi determinada ainda a relação entre cada marcador de descongestão e desfechos clínicos em 60 dias, como morte, primeira re-hospitalização e atendimento em emergência. A média de idade dos pacientes foi de 66 anos, a fração de ejeção de 35% e 27% dos participantes tinham fração de ejeção $\geq 50\%$. Das 3 medidas avaliadas de avaliação de melhora de congestão, apenas a redução de NT-proBNP foi associada ao alívio da dispneia ($r = 0,13$; $p = 0,04$). No entanto, reduções nas 3 medidas foram associadas com melhora do tempo até a morte, primeira reinternação e visita ao departamento de emergência em 60 dias (4 lbs de perda de peso [hazard ratio, 0,91; intervalo de confiança de 95%: 0,85 a 0,97], 1000 ml de perda de líquido [hazard ratio, 0,94; intervalo de confiança de 95%: 0,90 a 0,99] e redução de 10% de NT-proBNP [hazard ratio 0,95; intervalo de confiança de 95%: 0,91 a 0,99]).³⁵

Conclusões

Sumarizando os dados aqui apresentados, a impressão dos autores é de que esta é uma pergunta que pode ser respondida de várias formas. Os dados bastante controversos em relação à terapia da IC guiada por níveis de peptídeos natriuréticos em pacientes com IC crônica permitem que especulemos que haja alguma aplicabilidade para o seu emprego na prática clínica. Talvez não de forma rotineira, mas sim em um nicho mais específico de pacientes (pacientes acamados, por exemplo, onde a avaliação clínica pode estar mais prejudicada) e talvez não isoladamente, mas em associação a outros marcadores de congestão como perda de peso, débito urinário ou até alguns menos testados como ultrassom pulmonar ou bioimpedância. Os ensaios em IC aguda já são mais uniformes em não recomendar essa estratégia para esses pacientes. Finalizando, a nossa impressão é de que a estratégia de tratamento da IC guiada por níveis de BNP/NT-proBNP não deve ser usada como estratégia única para guiar o tratamento da IC, baseado nos dados atualmente disponíveis, mas não podemos cravar

Artigo de Revisão

que isso é uma questão já resolvida e novas evidências podem nos fazer reavaliar essa impressão.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Montenegro CEL, Dias LA; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Montenegro CEL, Gomes TQM, Lyra ACAS, Nascimento JS, Dias LA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Referências

1. Hollingworth W, Biswas M, Maishman RL, Dayer MJ, McDonagh T, Purdy S, et al. The Healthcare Costs of Heart Failure During the Last Five Years of Life: A Retrospective Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2016;224:132-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.021.
2. Groote P, Isnard R, Clerson P, Jondeau G, Galinier M, Assyag P, et al. Improvement in the Management of Chronic Heart Failure since the Publication of the Updated Guidelines of the European Society of Cardiology: The Impact-Reco Programme. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(1):85-91. doi: 10.1093/eurjhf/hfn005.
3. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, Higgins JPT, Rogers CA, Dayer M, et al. B-type Natriuretic Peptide-guided Therapy for Heart Failure (HF): A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data (IPD) and Aggregate Data. *Syst Rev*. 2018;7(1):112. doi: 10.1186/s13643-018-0776-8.
4. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The Role of Natriuretic Peptides in Cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2006;69(2):318-28. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.10.001.
5. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic Peptides in the Pathophysiology of Congestive Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2000;2(3):198-205. doi: 10.1007/s11886-000-0069-3.
6. Yuting Z, Yanfeng M, Rongsheng K, Dongye L. Therapeutic Effects of BNP in Heart Failure, Good or Bad? *Biomed Sci&Tech Res*. 8(1):2018. doi: 10.26717/BJSTR.2018.08.001606.
7. McLellan J, Heneghan CJ, Perera R, Clements AM, Glasziou PP, Kearley KE, et al. B-type Natriuretic Peptide-guided Treatment for Heart Failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD008966. doi: 10.1002/14651858.CD008966.pub2.
8. Kim YS, Karisa N, Jeon WY, Lee H, Kim YC, Ahn J. High-Level Production of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, as a Calibrant of Heart Failure Diagnosis, in *Escherichia Coli*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(12):4779-88. doi: 10.1007/s00253-019-09826-8.
9. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Heart J*. 2009;158(3):422-30. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.018.
10. Porapakham P, Porapakham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type Natriuretic Peptide-guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):507-14. doi: 10.1001/archinternmed.2010.35.
11. Savarese G, Trimarco B, DelleGrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic Peptide-guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of 2,686 Patients in 12 Randomized Trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e58287. doi: 10.1371/journal.pone.0058287.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

12. Li P, Luo Y, Chen YM. B-type Natriuretic Peptide-guided Chronic Heart Failure Therapy: A Meta-analysis of 11 Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ*. 2013;22(10):852-60. doi: 10.1016/j.hlc.2013.03.077.
13. Xin W, Lin Z, Mi S. Does B-type Natriuretic Peptide-guided Therapy Improve Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure? A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Fail Rev*. 2015;20(1):69-80. doi: 10.1007/s10741-014-9437-8.
14. De Vecchis R, Esposito C, Di Biase G, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. B-type Natriuretic Peptide-guided Versus Symptom-guided Therapy in Outpatients with Chronic Heart Failure: A Systematic Review with Meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(2):122-34. doi: 10.2459/JCM.0b013e328364bde1.
15. Troughton RW, Frampton CM, Rocca HPB, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, et al. Effect of B-type Natriuretic Peptide-guided Treatment of Chronic Heart Failure on total Mortality and Hospitalization: An Individual Patient Meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1559-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehu090.
16. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
17. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
18. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
19. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations. *Lancet*. 2000;355(9210):1126-30. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02060-2.
20. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs Symptom-guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial. *JAMA*. 2009;301(4):383-92. doi: 10.1001/jama.2009.2.
21. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, Andersen H, Toft J, Nyvad O, et al. Adding Serial N-terminal Pro Brain Natriuretic Peptide Measurements to Optimal Clinical Management in Outpatients with Systolic Heart Failure: A Multicentre Randomized Clinical Trial (NorthStar monitoring study). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):818-27. doi: 10.1093/eurjhf/hft037.
22. De Vecchis R, Esposito C, Cantatrione S. Natriuretic Peptide-guided Therapy: Further Research Required for Still-unresolved Issues. *Herz*. 2013;38(6):618-28. doi: 10.1007/s00059-013-3772-8.

23. DeBeradinis B, Januzzi JL Jr. Use of Biomarkers to Guide Outpatient Therapy of Heart Failure. *Curr Opin Cardiol.* 2012;27(6):661-8. doi: 10.1097/HCO.0b013e3283587c4d.
24. Richards AM, Troughton RW. Use of Natriuretic Peptides to Guide and Monitor Heart Failure Therapy. *Clin Chem.* 2012;58(1):62-71. doi: 10.1373/clinchem.2011.165704.
25. Balion C, McKelvie R, Don-Wauchope AC, Santaguida PL, Oremus M, Keshavarz H, et al. B-type Natriuretic Peptide-guided Therapy: A Systematic Review. *Heart Fail Rev.* 2014;19(4):553-64. doi: 10.1007/s10741-014-9451-x.
26. Li Y, Pei H, Zhou X, et al. Efficacy, Modifiable Factors to Efficacy, Safety of B-type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy: A Meta-Analysis. *Cardiology.* 2014;66.
27. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(8):713-20. doi: 10.1001/jama.2017.10565.
28. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(11):1191-200. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.021.
29. Bayés-Genís A, Lopez L, Zapico E, Cotes C, Santaló M, Ordonez-Llanos J, et al. NT-ProBNP Reduction Percentage During Admission for Acutely Decompensated Heart Failure Predicts Long-term Cardiovascular Mortality. *J Card Fail.* 2005;11(5 Suppl):S3-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.04.006.
30. Patel AN, Southern WN. BNP-Response to Acute Heart Failure Treatment Identifies High-Risk Population. *Heart Lung Circ.* 2020;29(3):354-60. doi: 10.1016/j.hlc.2019.02.004.
31. Carubelli V, Lombardi C, Lazzarini V, Bonadei I, Castrini AI, Gorga E, et al. N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide-guided Therapy in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(11):828-39. doi: 10.2459/JCM.0000000000000419.
32. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Pol P, Kortz RAM, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation.* 2018;137(16):1671-83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029882.
33. Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND. Biomarkers in Diagnosing and Treatment of Acute Heart Failure. *Biomark Med.* 2019;13(14):1235-49. doi: 10.2217/bmm-2019-0134.
34. O'Neill JO, Bott-Silverman CE, McRae AT 3rd, Troughton RW, Ng K, Starling RC, et al. B-type Natriuretic Peptide Levels are not a Surrogate Marker for Invasive Hemodynamics During Management of Patients with Severe Heart Failure. *Am Heart J.* 2005;149(2):363-9. doi: 10.1016/j.ahj.2004.05.051.
35. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, Lee KL, Redfield MM, Tracy RP, et al. Markers of Decongestion, Dyspnea Relief, and Clinical Outcomes Among Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):240-5. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969246.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Diuréticos no Tratamento da Insuficiência Cardíaca

Diuretics in Treatment of Heart Failure

Luis Fernando Bernal da Costa Seguro¹  e José Leudo Xavier Júnior² 

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Insuficiência cardíaca (IC) é a principal causa de internação em pacientes com mais de 65 anos e, na maioria dos casos, os pacientes se apresentam com sinais e sintomas de congestão. Dessa forma, diuréticos ocupam papel de destaque entre os medicamentos mais utilizados na IC. Apesar de serem utilizados há décadas, a falta de grandes estudos controlados na literatura, para embasar mais adequadamente seu uso, e o eventual desenvolvimento de resistência/tolerância, estão entre os fatores que tornam o manejo dos diuréticos desafiador.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) acomete de 1% a 2% da população mundial, afligindo mais de 23 milhões de pessoas, e sua prevalência é crescente conforme a idade. Por exemplo, em indivíduos com mais de 85 anos, ela pode chegar a mais de 17%. É um grave problema de saúde pública, tendo em vista o ascendente impacto financeiro. A IC é a principal causa de internação entre pacientes com mais de 65 anos, e, na imensa maioria dos casos, os pacientes se apresentam com sinais e sintomas resultantes da congestão pulmonar e sistêmica. Nesse contexto, os diuréticos são extremamente úteis, sendo um dos fatores primordiais no manejo da síndrome congestiva.¹ Nas últimas 3 décadas, vários medicamentos despontaram como protagonistas no tratamento da IC, gerando real impacto em termos de sobrevida, demonstrado por vários estudos multicêntricos, controlados e duplo-cegos. Inversamente, faltam dados na literatura, baseados em grandes estudos controlados, para melhor embasar o uso dos diuréticos, apesar de esses já serem usados há mais de meio século em pacientes com IC.²

Além disso, outro desafio é o eventual desenvolvimento de resistência aos diuréticos. No contexto dos pacientes já portadores de IC de longa data, essa ocorrência não é infrequente, apesar dos reais números de incidência serem desconhecidos, tendo vários possíveis fatores causais. Esses

fatores podem ocorrer isoladamente ou em conjunto. Vão desde dose inadequada, até questões com alimentação, estado nutricional, distúrbios eletrolíticos, edema intestinal e a própria disfunção renal.³ Resistência diurética é fator independente para mortalidade, tanto por falha de bomba, como por morte súbita.⁴

Dessa forma, entendermos como os diuréticos funcionam, suas interações com o organismo e com os demais diuréticos, além dos mecanismos e fatores que levam a resistência diurética, é de suma importância para que possamos usufruir o máximo possível dos benefícios dessa secular classe de fármacos.

Tipos de diuréticos e seu uso na insuficiência cardíaca

Os néfrons são a estrutura básica de funcionamento dos rins. Existem cerca de um milhão de néfrons em cada rim. A cada dia, cerca de 180 litros de sangue passam pelos rins, onde solutos e água são filtrados pelos glomérulos e reabsorvidos ou, eventualmente, eliminados, através da sequência de túbulos que compõem a estrutura do néfron. Um dos principais solutos do organismo é o sódio (Na^+). Normalmente, cerca de 99% do Na^+ que foi filtrado nos glomérulos é reabsorvido nos túbulos, em diferentes pontos e em diferentes proporções, o que, por conseguinte, atrai água de volta ao organismo.⁵

Em sua grande maioria, os diuréticos são drogas que têm como ação o aumento da excreção de solutos pelos néfrons, principalmente sais de Na^+ , como o NaCl , ao que chamamos natriurese. Em resposta à força osmótica desses solutos, há uma redução na reabsorção de água nos túbulos, resultando em aumento da excreção de água, ao que denominamos diurese. Exceção a essa regra são inibidores da vasopressina, que bloqueiam canais de reabsorção de água livre no tubo coletor.⁶ As classes de diuréticos mais conhecidas são: inibidores da anidrase carbônica, diuréticos osmóticos, diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, os antagonistas do receptor da aldosterona (também conhecidos como poupadores de potássio) e os antagonistas da vasopressina. Há ainda os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2), que originalmente foram desenvolvidos para o tratamento do diabetes, mas também têm efeito diurético. Com exceção da espironolactona, pertencente aos antagonistas da aldosterona, todos os diuréticos precisam ser secretados no lúmen tubular para causarem efeito⁷ (Figura 1).

Inibidores da Anidrase Carbônica

A anidrase carbônica está presente nas membranas basolateral e apical das células do túbulo contorcido proximal do néfron, mas também no processo ciliar do olho, no plexo coróide, no intestino e no pâncreas. Tem como função

Palavras-chave

Diuréticos; Insuficiência cardíaca; Cardiopatias.

Mailing Address: Leudo Xavier •

Rua Basílio da Cunha, 507, Apt 172, bloco 2. Postal Code 01544-001, Vila Deodoro, São Paulo, SP – Brazil

E-mail: leudoxavier@gmail.com

Manuscript received January 30, 2022, revised manuscript February 01, 2022, accepted February 22, 2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220018>

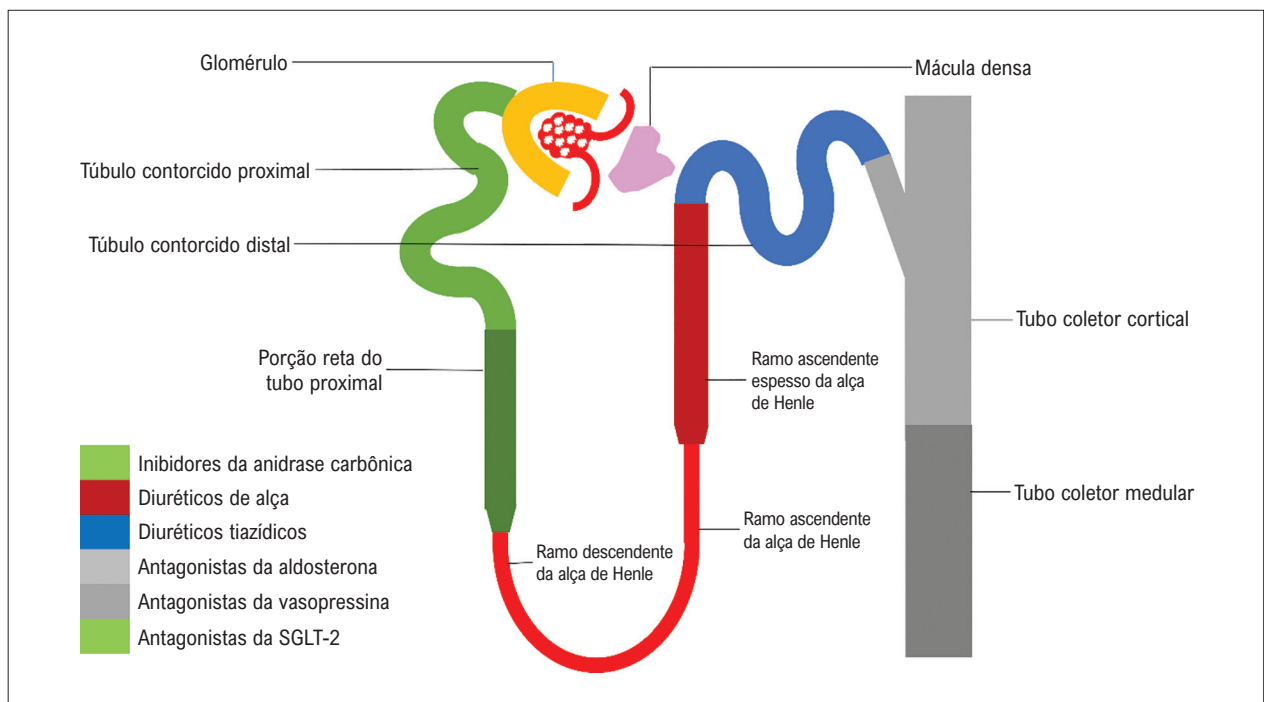


Figura 1 – Representação do néfron e seus componentes (autoria própria).

catalisar a hidratação dos ânions bicarbonato (HCO_3^-). No túbulo contorcido proximal, ocorre a reabsorção de cerca de 2/3 do Na^+ filtrado pelos glomérulos, e praticamente todo o HCO_3^- . A inibição da anidrase carbônica reduz a disponibilidade de íons de hidrogênio (H^+), o que impede que haja a troca com o Na^+ luminal, pelo trocador Na^+/H^+ . Outro efeito é redução da reabsorção de HCO_3^- .⁸ O protótipo dos inibidores da anidrase carbônica é a acetazolamida. Atualmente seu maior uso é no tratamento do glaucoma e da alcalose metabólica, entretanto, antes da década de 50, a acetazolamida chegou a ser bastante utilizada no tratamento da IC, tendo seu uso reduzido com o advento dos diuréticos de alça.⁹ É de se imaginar que, uma vez que a acetazolamida atua no local onde ocorre a maior reabsorção de Na^+ , que o seu efeito diurético fosse o mais intenso. Entretanto, boa parte desse Na^+ não absorvido no tubo proximal é reintegrado ao organismo no ramo espesso da alça de Henle (Figura 1). Logo, o uso combinado com diuréticos de alça parecia promissor. No entanto, em um pequeno estudo com 34 pacientes com IC agudamente descompensada, DIURESIS-CHF, foi demonstrado que acetazolamida e furosemida foram melhor que furosemida isoladamente em termos de natriurese, porém não houve nenhuma diferença em mortalidade ou readmissão hospitalar. O estudo foi interrompido antes de ser atingindo o N alvo, que era de 80, devido a dificuldades em randomização dos pacientes.¹⁰ Em uma metanálise de 2019, foi mostrado que o uso da acetazolamida em pacientes com IC foi capaz de reduzir o pH, aumentar a natriurese e melhorar a apnéia do sono, condição intimamente relacionada a IC.¹¹ Dois estudos em andamento, *Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload (ADVOR)*¹² e *Acetazolamide in Patients with Acute Heart Failure (ACETA)*¹³ têm como

objetivo avaliar o uso da acetazolamida, em combinação com furosemida, em termos de eficiência de melhora da congestão, em pacientes com IC e risco de resistência a diuréticos.

Diuréticos de alça

Indubitavelmente, essa é a classe de diuréticos mais utilizada na IC, fazendo parte da prescrição de mais de 90% dos pacientes.¹⁴ Seus representantes mais conhecidos são furosemida, torsemida e bumetanida. Os diuréticos de alça atuam na porção espessa da alça ascendente de Henle, sobre a bomba Na-K-2Cl , onde ocorre a reabsorção de 25% do Na^+ filtrado. A inibição da bomba gera menor reabsorção do Na^+ e Cl^- , resultando em aumento da diurese.⁶ Eles também têm ação sobre outro cotransportador muito semelhante, Na-K-Cl , presente nos ouvidos, vasos sanguíneos e mácúla densa. A inibição desse outro cotransportador nos vasos, associado ao bem conhecido aumento da síntese de prostaglandinas pelos diuréticos de alça, gera venodilatação, o que pode explicar em parte a redução da pressão capilar pulmonar observada com o uso dessa classe de diuréticos.¹⁵ Entretanto, a ação sobre a mácúla densa implica em aumento de renina e, por conseguinte, de angiotensina II, um potente vasoconstritor. Não há uma relação entre o tipo de diurético, via de administração ou dosagem aplicada influenciando a inibição de um ou outro tipo de cotransportador. Dessa forma, torna-se imponderável a ação resultante sobre os vasos. A eventual ototoxicidade relacionada aos diuréticos de alça é explicada pela inibição da Na-K-Cl nos ouvidos.¹⁶

Os diuréticos de alça são ânions orgânicos, que circulam ligados a proteínas. Logo, ao invés de serem filtrados pelos glomérulos, os diuréticos de alça são secretados no túbulo proximal.¹⁷ Anti-inflamatórios não esteroidais e ânions urêmicos

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Diuréticos de alça³⁰

	Duração	Dose inicial	Dose máxima	Efeitos colaterais
Furosemida	6 h	20 a 40 mg, 1x ou 2x/dia	600 mg	Hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, ototoxicidade
Bumetanida	4 a 6 h	0,5 a 1 mg, 1x ou 2x/dia	10 mg	
Torsemida	12 a 16 h	10 a 20 mg, 1x/dia	200 mg	

competem pelas mesmas estruturas facilitadoras dessa secreção, o que pode contribuir para a resistência a essa classe de diuréticos.¹⁸ Quando administrado por via oral, a furosemida tem uma biodisponibilidade que varia entre 40% e 80%, sendo altamente influenciada pela alimentação, a qual atrasa sua absorção. Além disso, em pacientes com edema esplâncnico, associado à perfusão reduzida nesse território, a absorção, apesar de ocorrer plenamente, é mais lentificada, reduzindo o pico plasmático da droga, o que também contribui para resistência à droga. Em pacientes com função renal normal, a administração pela via endovenosa é cerca de duas vezes mais potente.¹⁹ Já a bumetanida e a torsemida não são influenciados pela alimentação, tendo ambos alta biodisponibilidade (> 90%), o que torna a administração oral e endovenosa similares. Sabe-se que a bumetanida é 40 vezes mais potente que a furosemida, entretanto faltam estudos randomizados comparando os dois.²⁰ O TORIC trial, que randomizou 1.377 pacientes para uso da torsemida versus furosemida ou outros diuréticos, mostrou um maior alívio de sintomas, além de boa tolerabilidade. Apesar de não desenhado para esse objetivo, o estudo também demonstrou tendência a menor mortalidade com a torsemida.²¹ Metanálise de estudos comparativos de torsemida e furosemida demonstrou também tendência à redução de readmissões hospitalares, além da redução de mortalidade por todas as causas.²² Entretanto, estudos desenhados para analisar especificamente a mortalidade seriam convenientes para melhor avaliar a torsemida.²³ O TRANSFORM-HF trial tem como meta randomizar 6.000 pacientes com IC internados e comparar torsemida com furosemida em termos de mortalidade por todas as causas (Tabela 1).²⁴

Na IC, para alcançarmos a melhora da congestão, há a necessidade de produzirmos um balanço hídrico negativo. Sabe-se que, para gerar esse balanço hídrico negativo com diuréticos, a quantidade de Na⁺ que sai tem que ser maior que a que entra. Aumento da dose do diurético e restrição salina na dieta, ajudam a gerar o déficit líquido. Também é sabido que, após passar o efeito da dose do diurético, segue-se uma fase de maior retenção de Na⁺ pelos néfrons, chamada retenção salina pós diurético.²⁵ Logo, reduzir o intervalo de tempo entre as dosagens também contribui para um balanço negativo. Em outras palavras, ao longo das 24 horas, quanto mais tempo o organismo estiver sob o efeito do diurético, maior a probabilidade de se alcançar a euvolemia. Assim, surgiu o racional para o maior estudo sobre diuréticos na literatura: o DOSE Trial, 2011. Randomizado e multicêntrico, tinha como objetivo comparar o uso endovenoso da furosemida em dois cenários: infusão intermitente versus contínua, e baixas versus altas doses. O estudo randomizou cerca de 600 pacientes e mostrou significância nos desfechos secundários (melhora da dispneia, perda de líquido) para altas doses de diuréticos (2,5 vezes a dose habitual usada em domicílio), quando comparado com baixas doses.²⁶ Houve maior tendência de piora da função

renal, porém, em avaliação posterior, essa maior elevação de creatinina não teve impacto clínico.²⁷ Quanto à comparação entre uso contínuo e intermitente, não houve diferença alguma. Entretanto, o estudo recebeu algumas críticas relacionadas ao fato de os pacientes não terem critérios para resistência diurética, quando possivelmente o uso contínuo da furosemida poderia surtir algum efeito, infusão contínua em doses abaixo do recomendado, além de não ter sido feita dose de ataque antes do início da infusão contínua, para se alcançar o estado de equilíbrio plasmático das concentrações do fármaco.²⁸ Dessa forma, as diretrizes atuais recomendam que no caso de IC agudamente descompensada, deve haver um aumento de pelo menos 2,5 vezes a dose habitual domiciliar do diurético, pelo menos duas vezes ao dia, e, em casos selecionados, como resistência diurética, síndrome cardiorrenal ou disfunção de ventrículo direito grave, infusão contínua pode ser uma alternativa.²⁹

Diuréticos Tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos atuam bloqueando o cotransportador de sódio e cloro no túbulo contorcido distal. Apesar de serem menos potentes que os diuréticos de alça, podem ter efeito sinérgico por levar a um bloqueio sequencial do néfron.³⁰

Os tiazídicos se ligam a proteínas necessitando de um fluxo renal adequado para que sejam secretados nos túbulos.³¹ Dessa forma, podem ter seu efeito reduzido na presença de disfunção renal severa. Por aumentar a chegada de sódio dos ductos coletores, a troca de sódio com potássio é aumentada, levando a depleção de potássio, que é o efeito colateral mais significativo.³⁰

Dentro desta classe, temos a clortalidona que é uma droga de absorção gastrointestinal mais lenta, com maior tempo para iniciar efeito e meia-vida bem longa (24 a 72 horas). Já a hidroclortiazida, tem meia-vida mais curta (6 a 12 horas) e início de ação menor, devendo ser administrada próximo ao diurético de alça para potencializar seu efeito.^{30,31} Apesar de não ser um tiazídico, a metolazona atua de maneira similar. É mais potente que a hidroclortiazida e mantém sua ação mesmo quando há redução severa na taxa de filtração glomerular.³⁰ Seu efeito quando administrado por via oral é semelhante ao efeito do tiazídico endovenoso (Tabela 2).³²

O uso crônico de diurético de alça leva a um aumento da avides por sódio no trecho distal dos néfrons. Este aumento na capacidade do néfron distal de reabsorver cloreto de sódio acaba levando a um declínio da natriurese, sendo denominado de *braking phenomenon*.³³ Este fenômeno está associado a um remodelamento do néfron com hipertrofia do túbulo contorcido distal, túbulos coletores e ductos coletores, o que já foi demonstrado em modelos animais.³⁴ Uma das vias que contribuem para o remodelamento do néfron é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Outro mecanismo é o

aumento de fluido nos segmentos distais do néfron que leva a aumento de fluxo transepitelial e promove a síntese de novas proteínas. Há ainda o efeito dos distúrbios gerados pelo uso do diurético, como alcalose metabólica e hipocalcemia, que ativam fortemente o cotransportador de sódio-cloreto.³³

Neste sentido, a associação de um diurético com ação no néfron distal pode potencialmente auxiliar a reverter este fenômeno. Estudos demonstram que a associação de tiazídicos aumenta a diurese nos pacientes já em uso de diurético de alça, contribuindo para o controle da congestão.^{32,35,36} Dessa forma, apesar de não haverem estudos prospectivos e randomizados que demonstrem melhora em desfechos clínicos mais robustos com o uso de diuréticos tiazídicos no tratamento da IC, seu uso, em associação ao diurético de alça, é recomendado nas diretrizes de tratamento de IC.^{37,38}

Antagonistas de receptor de aldosterona

Os antagonistas de receptor de aldosterona atuam modulando a expressão e ativação de canais de sódio e potássio nos ductos coletores (néfron distal), reduzindo a absorção de sódio e água e aumentando a secreção de potássio.³¹ Como apenas 3% do sódio filtrado é reabsorvido no ducto coletor, o efeito diurético desta classe não é muito intenso.³⁰ No entanto, são frequentemente utilizados para corrigir ou prevenir a deficiência de potássio gerada pelo uso das demais classes de diurético.

A espironolactona é um antagonista de receptor de aldosterona não-seletivo e, portanto, os efeitos colaterais endócrinos são comuns (como ginecomastia), já o eplerenone, que é mais seletivo para receptor mineralocorticoide, provoca menos estes efeitos colaterais.³⁹

Por reduzir o efeito deletério da aldosterona no sistema cardiovascular, o benefício desta classe de diurético no tratamento da IC crônica é amplamente reconhecido.^{40,41} No entanto, seu uso no tratamento da IC descompensada não é bem estabelecido.

Em um estudo randomizado com 360 pacientes hospitalizados com congestão, o uso de dose maior de espironolactona (100 mg por dia) não foi superior a placebo ou dose baixa da droga (12,5 ou 25 mg por dia), que era mantida caso paciente já fizesse uso. Não houve melhora do desfecho primário (variação de NT-proBNP), nem dos desfechos secundários (escore clínico de congestão, dispneia, volume de diurese ou variação de peso). Da mesma forma, não houve diferença nos desfechos de segurança (potássio sérico e taxa de filtração glomerular), mostrando que uso de dose mais elevada de espironolactona neste contexto parece ser segura.⁴²

Em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) hospitalizados por descompensação, o início precoce de dose baixa de antagonista de receptor de aldosterona (espironolactona 25 mg por dia), ou a sua manutenção em pacientes que já fazem uso, pode auxiliar na redução da hipocalcemia induzida pelo tratamento diurético, além de aumentar a chance de o paciente receber alta com a terapia modificadora da doença otimizada, devendo ser estimulado.³¹

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2

Os inibidores do SGLT2 inibem a reabsorção de sódio e glicose no túbulo contorcido proximal, resultando em glicosúria, natriurese e aumento do volume urinário.⁴³

Grandes estudos multicêntricos que investigaram o efeito de longo prazo desta classe de medicação em pacientes com ICFEr demonstraram benefício significativo em redução de morbi-mortalidade.^{44,45}

O estudo DAPA-HF que comparou o efeito da dapaglifozina versus placebo, associado à terapia otimizada, em 4.744 pacientes com ICFEr, demonstrou redução significativa no desfecho primário de morte cardiovascular ou agravamento da IC (26% de redução). Quando os desfechos foram avaliados individualmente, foi observada redução tanto na morte cardiovascular (18% de redução), quanto na piora de IC (30% de redução). Também foi identificado redução de morte por qualquer causa, melhora de sintomas de IC e melhora de qualidade de vida com o uso da medicação.⁴⁴

Da mesma forma, no estudo EMPEROR-Reduced, que avaliou o uso de empaglifozina comparado a placebo em 3.730 pacientes com ICFEr, foi observada uma redução no desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (25% de redução) com o uso da droga. Além disso, também foi observada uma redução no declínio da taxa de filtração glomerular no grupo que utilizou a droga, além de um menor risco de desfechos renais sérios (diálise crônica, transplante renal, redução de mais de 40% na taxa de filtração glomerular).⁴⁵

No entanto, este benefício não parece ser decorrente exclusivamente do aumento da diurese e tampouco do melhor controle glicêmico. Os mecanismos mais aceitos são a melhora da tensão parietal do ventrículo esquerdo secundário à diminuição da pré e pós-carga, melhora de metabolismo e bioenergética do cardiomiócito, inibição da bomba sódio-hidrogênio miocárdica (o que leva a maior concentração de cálcio na mitocôndria), redução de necrose e fibrose cardíacas e alterações na produção de citocinas no tecido gorduroso epicárdico.⁴⁶

Tabela 2 – Diuréticos tiazídicos e “tiazídicos-like”³⁰

	Duração	Dose inicial	Dose máxima	Efeitos colaterais
Hidroclorotiazida	12 h	25 a 50 mg, 1x ou 2x/dia	50 mg	Hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperuricemia
Clortalidona	24 a 72 h	12,5 a 25 mg, 1x/dia	100 mg	
Indapamida	36 h	2,5 mg, 1x/dia	20 mg	
Metolazona	8 a 14 h	2,5 mg, 1x/dia	20 mg	

Artigo de Revisão

Até o momento, o uso da droga para controle da congestão nos pacientes com IC descompensada não está bem estabelecido.

Em uma sub-análise do estudo DAPA-HF, a dose utilizada de diurético não se alterou de forma significativa durante o seguimento nos pacientes randomizados para uso de dapaglifozina, quando comparados aos do grupo placebo.⁴³

Por outro lado, o estudo SOLOIST-WHF que avaliou o efeito da sotaglifozina em pacientes com diabetes tipo 2 que foram recentemente hospitalizados por piora de IC mostrou benefício da droga quando iniciada próximo à descompensação. Neste estudo, os pacientes randomizados iniciaram a medicação antes da alta (48,8%) ou logo após (mediana de 2 dias após a alta). Houve redução no desfecho primário de morte cardiovascular e hospitalizações ou consultas urgentes por IC.⁴⁷

Mais estudos são necessários para definir o papel desta classe de medicação (que tem algum efeito diurético) no paciente descompensado com congestão pulmonar e resistência a diurético.

Antagonistas de vasopressina

Apesar da retenção de sódio ser o maior determinante da congestão na IC, a hiponatremia, que indica acúmulo de água, é comum e confere um pior prognóstico.²⁹ A elevação inapropriada de vasopressina na IC tem um papel na retenção de água, contribuindo para sintomas congestivos e distúrbios eletrolíticos.⁴⁸ O bloqueio de receptores de vasopressina presentes nos ductos coletores inibem a ação do hormônio antidiurético e aumentam a excreção de água livre (aquarese).²⁹

No estudo EVEREST, que avaliou o efeito do tolvaptan (antagonista do receptor de vasopressina-2 oral) em pacientes com ICFe hospitalizados por descompensação, não foi observada melhora em mortalidade geral, mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC, embora tenha sido identificada melhora de dispneia, maior perda de peso e redução de edema nos primeiros dias, além de melhora dos níveis de sódio em pacientes com hiponatremia.⁴⁸

Posteriormente, estudos menores que avaliaram o uso precoce de tolvaptan em pacientes agudamente descompensados com resistência a diurético, disfunção renal ou hiponatremia não mostraram melhora de dispneia, a despeito de maior perda de peso.^{49,50}

Apesar de haver um racional para o uso de antagonistas de vasopressina em pacientes congestos e com hiponatremia, até o momento, frente aos resultados dos estudos realizados, não há recomendação de seu uso no tratamento da IC.

Abordagem da resistência a diuréticos

A resistência a diuréticos pode ser definida como a falha em reverter um quadro congestivo mediante dose apropriada de diurético e restrição hídrica e salina. É extremamente comum em pacientes com IC, porém sua real prevalência é desconhecida, principalmente devido a não homogeneidade dos estudos clínicos (critérios diagnósticos diversos, populações diferentes, doses de diuréticos variadas, entre outros).³ Entretanto, é sabido que a resistência diurética é fator independente para mortalidade, tanto por falha de bomba, como morte súbita.⁴ Logo, deve ser prontamente reconhecida. É de etiologia multifatorial, porém dose de diurético inadequada está entre as mais frequentes. Sabe-se que na IC, ocorre ao longo do tempo um fenômeno adaptativo de “tolerância” aos diuréticos, de modo que para atingir o mesmo nível de natriurese que em outras pessoas normais, pacientes com IC precisam de doses maiores³. A Tabela 3 elenca alguns fatores que podem estar envolvidos com a resistência diurética. Buscar por possíveis fatores causais é o primeiro passo no seu tratamento.

Bloqueio sequencial do néfron

Até 75% dos casos de resistência diurética em pacientes com IC agudamente descompensada podem ser atribuídos à hiperativação dos cotransportadores Na-Cl ao longo do néfron distal, em consequência do remodelamento adaptativo do néfron.⁵¹ Apesar de não testada apropriadamente em estudos clínicos, uma estratégia plausível nesse cenário é o bloqueio sequencial do néfron, com a introdução de um segundo, ou até um terceiro diurético, que impediriam essa hiper reabsorção adaptativa de Na⁺ nos túbulos contorcidos distais ou tubos coletores, gerando maior diurese.⁵²

Solução salina hipertônica

Outra alternativa para o manejo de pacientes com resistência a diurético é o uso de solução salina hipertônica (SSH) associada a furosemida endovenosa em altas doses. Estudos que avaliaram esta terapia em paciente com IC agudamente descompensada têm demonstrado melhora em desfechos de curto e longo prazo. O racional para o uso da SSH é o seu efeito osmótico que levaria à mobilização do líquido extravascular, mantendo o conteúdo intravascular adequado a despeito do aumento da diurese e natriurese provocados pela dose alta de diurético.⁵³ Além disso, atuaria na correção da hiponatremia e hipocloremia, que podem estar correlacionadas à resistência a diurético e mortalidade.⁵⁴

Tabela 3 – Fatores associados com resistência diurética²⁹

Dose inadequada de diurético	Ativação neuro-humoral
Má adesão à restrição hídrica e salina	Insuficiência renal
Edema visceral	Uso de anti-inflamatórios não esteroidais
Má perfusão esplâncnica	Impedimento à secreção da droga nos túbulos
Má perfusão renal	Desnutrição e hipoproteinemia
Remodelamento do néfron	

Em um estudo com 1.771 pacientes com ICFeR, hospitalizados por descompensação, Paterna e cols. demonstraram que o grupo de pacientes que recebeu SSH associada à dose alta de furosemida, comparado ao grupo que recebeu apenas o diurético, apresentaram aumento de diurese e de nível sérico de sódio, redução em tempo de hospitalização, menor taxa de readmissão e menor mortalidade durante o seguimento.⁵⁵

Em uma metanálise que incluiu 11 estudos randomizados (total de 2.987 pacientes), os autores observaram que o uso da SSH estava associado ao aumento de diurese, perda de peso, aumento da excreção urinária de sódio e correção do sódio sérico, redução de creatinina sérica, redução de tempo de internação, das taxas de readmissão por IC e mortalidade. Os benefícios nos desfechos clínicos identificados, sobretudo na mortalidade, parecem ser desproporcionais ao aumento da diurese e redução de peso. É levantada a hipótese que a carga de sódio poderia reduzir a ativação adrenérgica e do sistema renina-angiotensina e seus efeitos deletérios no sistema cardiovascular.⁵³

Como os estudos no tema têm alguns problemas metodológicos e a maior parte destes inclui pequeno número de pacientes, além de terem sido usadas concentrações e formas de administração distintas de SSH, mais estudos de qualidade são necessários para definirmos as indicações e a melhor maneira de utilizar esta intervenção. No entanto, em pacientes hospitalizados por IC descompensada, com sinais de hipervolemia e resistência a terapia com diurético, o uso de SSH deve ser considerado.³⁷

Ultrafiltração

A ultrafiltração (UF) é semelhante à hemodiálise, entretanto, apenas fluido é removido do organismo.⁵⁶ O primeiro grande estudo sobre essa modalidade aplicada na IC foi o UNLOAD Trial, 2007. Demonstrou maior perda de peso e menos hospitalizações com a UF, quando comparado com terapia diurética padrão, muito embora não tenha havido diferença na creatinina sérica ou no tempo de permanência hospitalar.⁵⁷ Vale ressaltar que o estudo foi fortemente criticado pela dose baixa de diuréticos utilizada e pela falta de clareza quanto ao cálculo do tamanho amostral. Já o estudo CARRESS-HF, 2012, que comparou UF com terapia diurética agressiva em pacientes com IC e piora da função renal, não demonstrou diferença na perda ponderal ou em melhora dos sintomas, com uma piora de creatinina significativa no grupo UF. Além disso, a UF foi associada a maior taxa de eventos adversos.⁵⁸ Esse estudo também recebeu duras críticas: alta taxa de crossover, UF feita em pacientes com débito urinário ainda alto e exclusão de pacientes com doença renal mais grave (que talvez fossem os pacientes que mais se beneficiariam). Dessa forma, atualmente as diretrizes recomendam o uso da UF apenas como terapia de resgate, caso todas as medidas anteriormente citadas falhem⁵⁹ (Figura 2).

Conclusão

Apesar dos grandes avanços nos últimos anos, ainda há muitos “pontos cegos” no conhecimento sobre o manejo da IC, principalmente no que diz respeito ao uso de diuréticos, onde há ainda muito empirismo. O conhecimento das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dessas drogas ajudam

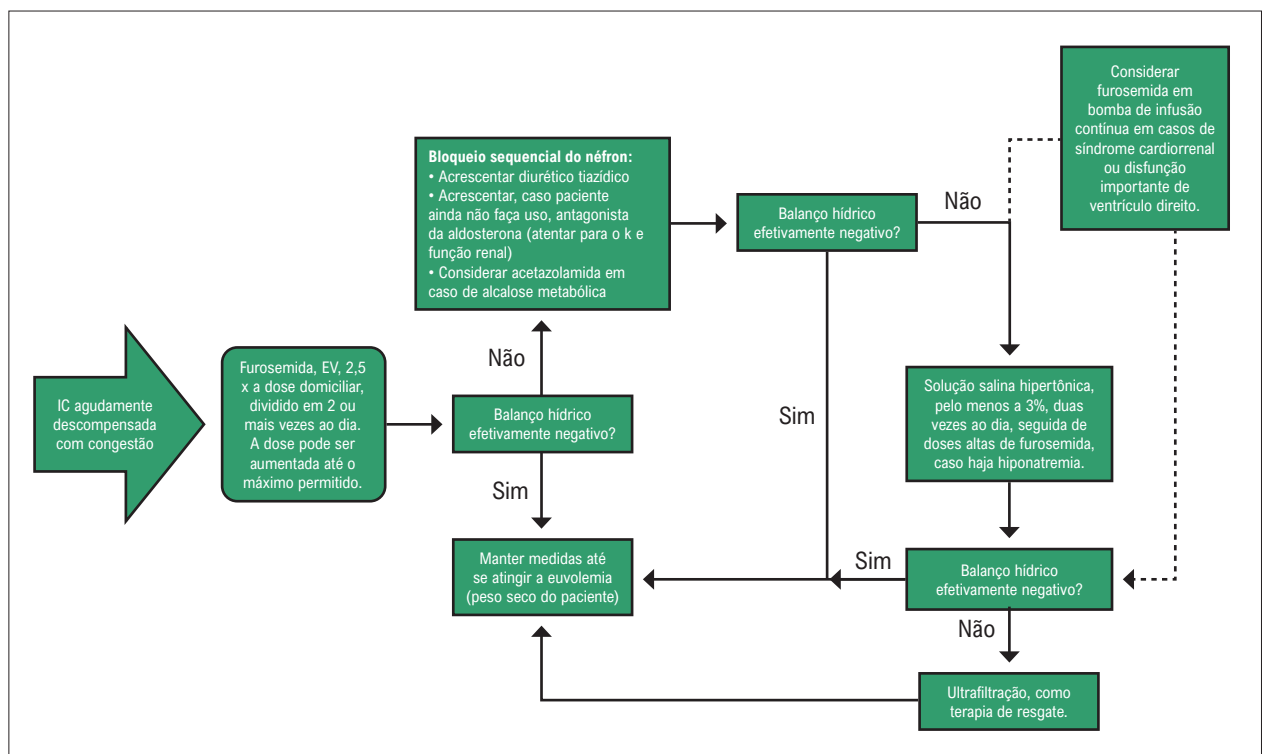


Figura 2 – Fluxograma de abordagem da resistência a diuréticos na IC.²⁹⁻³¹

Artigo de Revisão

a aprimorar o manejo da hipervolemia, entretanto maiores e melhores estudos clínicos são necessários.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Seguro LFBC e Xavier Júnior JL.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Referências

1. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in the United States: Rationale, Design, and Preliminary Observations from the First 100,000 Cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16. doi: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1-90. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013.
3. Ellison DH. Diuretic Therapy and Resistance in Congestive Heart Failure. *Cardiology*. 2001;96(3-4):132-43. doi: 10.1159/000047397.
4. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, et al. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. Diuretic Resistance Predicts Mortality in Patients with Advanced Heart Failure. *Am Heart J*. 2002;144(1):31-8. doi: 10.1067/mhj.2002.123144.
5. Keller F, Hann A. Clinical Pharmacodynamics: Principles of Drug Response and Alterations in Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1413-20. doi: 10.2215/CJN.10960917.
6. Brater DC. Diuretic Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(6):387-95. doi: 10.1056/NEJM199808063390607.
7. Lant A. Diuretics. *Clinical Pharmacology and Therapeutic Use (Part I)*. *Drugs*. 1985;29(1):57-87. doi: 10.2165/00003495-198529010-00003.
8. Maren TH. Carbonic Anhydrase: Chemistry, Physiology, and Inhibition. *Physiol Rev*. 1967;47(4):595-781. doi: 10.1152/physrev.1967.47.4.595.
9. Massumi RA, Evans JM. Studies on the Continuous Use of a Carbonic Anhydrase Inhibitor (Diamox) in Ambulatory Patients. *Am Heart J*. 1955;49(4):626-32. doi: 10.1016/0002-8703(55)90081-8.
10. Verbrugge FH, Martens P, Ameloot K, Haemels V, Penders J, Dupont M, et al. Acetazolamide to Increase Natriuresis in Congestive Heart Failure at High Risk for Diuretic Resistance. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1415-22. doi: 10.1002/ehf.1478.
11. Wongboonsin J, Thongprayoon C, Bathini T, Ungprasert P, Aeddula NR, Mao MA, et al. Acetazolamide Therapy in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(3):349. doi: 10.3390/jcm8030349.
12. Mullens W, Oost-Limburg Z. Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload (ADVOR). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03505788*; 2018.
13. University of São Paulo General Hospital. Acetazolamide in Patients With Acute Heart Failure (ACETA). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03720288*; 2018.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

14. Felker GM. Diuretic Management in Heart Failure. *Congest Heart Fail*. 2010;16 (Suppl 1):68-72. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00172.x.
15. Raftery EB. Haemodynamic Effects of Diuretics in Heart Failure. *Br Heart J*. 1994;72(2 Suppl):44-7. doi: 10.1136/hrt.72.2_suppl.s44.
16. Palmer LG, Schnermann J. Integrated Control of Na Transport Along the Nephron. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):676-87. doi: 10.2215/CJN.12391213.
17. Delpire E, Lu J, England R, Dull C, Thorne T. Deafness and Imbalance Associated with Inactivation of the Secretory Na-K-2Cl Co-Transporter. *Nat Genet*. 1999;22(2):192-5. doi: 10.1038/9713.
18. Hasegawa M, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Multidrug Resistance-Associated Protein 4 is Involved in the Urinary Excretion of Hydrochlorothiazide and Furosemide. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(1):37-45. doi: 10.1681/ASN.2005090966.
19. Eraly SA, Vallon V, Vaughn DA, Gangoiti JA, Richter K, Nagle M, et al. Decreased Renal Organic Anion Secretion and Plasma Accumulation of Endogenous Organic Anions in OAT1 Knock-Out Mice. *J Biol Chem*. 2006;281(8):5072-83. doi: 10.1074/jbc.M508050200.
20. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A Review and Update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5-13. doi: 10.1177/1074248413497257.
21. Nappi JM. A Retrospective Evaluation of the Efficacy of Intravenous Bumetanide and Comparison of Potency with Furosemide. *Pharm Pract (Granada)*. 2013;11(1):44-50. doi: 10.4321/s1886-36552013000100008.
22. Cosín J, Díez J. Torasemide in Chronic Heart Failure: Results of the TORIC Study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):507-13. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00122-8.
23. DiNicolantonio JJ. Should Torsemide be the Loop Diuretic of Choice in Systolic Heart Failure? *Future Cardiol*. 2012;8(5):707-28. doi: 10.2217/fca.12.54.
24. Duke University. The Torsemide Comparison with Furosemide for Management of Heart Failure (TRANSFORM-HF) trial (NCT03296813); 2017.
25. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A High-Sodium Diet is Associated with Acute Decompensated Heart Failure in Ambulatory Heart Failure Patients: A Prospective Follow-up Study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):332-7. doi: 10.3945/ajcn.110.000174.
26. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
27. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, Wilson FP, Parikh CR, Coca SG, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. *J Card Fail*. 2016;22(10):753-60. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.06.423.
28. Hanberg JS, Tang WHW, Wilson FP, Coca SG, Ahmad T, Brisco MA, et al. An Exploratory Analysis of the Competing Effects of Aggressive Decongestion

- and High-Dose Loop Diuretic Therapy in the DOSE Trial. *Int J Cardiol.* 2017;241:277-82. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.114.
29. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1964-75. doi: 10.1056/NEJMra1703100.
 30. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure - Current Approaches. *Eur Cardiol.* 2015;10(1):42-7. doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.42.
 31. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The Use of Diuretics in Heart Failure with Congestion - A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55. doi: 10.1002/ehf.1369.
 32. Shulenberg CE, Jiang A, Devabhakthuni S, Ivaturi V, Liu T, Reed BN. Efficacy and Safety of Intravenous Chlorothiazide versus Oral Metolazone in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Loop Diuretic Resistance. *Pharmacotherapy.* 2016;36(8):852-60. doi: 10.1002/phar.1798.
 33. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients with Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(10):1178-95. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.059.
 34. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, et al. Compensatory Distal Reabsorption Drives Diuretic Resistance in Human Heart Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(11):3414-24. doi: 10.1681/ASN.2016111178.
 35. Palazzuoli A, Ruocco G, Severino P, Gennari L, Pirrotta F, Stefanini A, et al. Effects of Metolazone Administration on Congestion, Diuretic Response and Renal Function in Patients with Advanced Heart Failure. *J Clin Med.* 2021;10(18):4207. doi: 10.3390/jcm10184207.
 36. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):157-68. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.012.
 37. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
 38. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 39. Struthers A, Krum H, Williams GH. A Comparison of the Aldosterone-Blocking Agents Eplerenone and Spironolactone. *Clin Cardiol.* 2008;31(4):153-8. doi: 10.1002/clc.20324.
 40. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
 41. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
 42. Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, Givertz MM, Kalogeropoulos AP, Konstam MA, et al. Efficacy and Safety of Spironolactone in Acute Heart Failure: The ATHENA-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017 Sep 1;2(9):950-8. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2198.
 43. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation.* 2020;142(11):1040-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077.
 44. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
 45. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
 46. Bocchi EA, Biolo A, Moura LZ, Figueiredo Neto JA, Montenegro CEL, Albuquerque DC. Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):355-8. doi: 10.36660/abc.20210031.
 47. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
 48. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319-31. doi: 10.1001/jama.297.12.1319.
 49. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhingra R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients with Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1409-19. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.035.
 50. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1399-406. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.004.
 51. Ter Maaten JM, Rao VS, Hanberg JS, Wilson FP, Bellumkonda L, Assefa M, et al. Renal Tubular Resistance is the Primary Driver for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1014-22. doi: 10.1002/ehf.757.
 52. Michaud CJ, Mintus KC. Intravenous Chlorothiazide Versus Enteral Metolazone to Augment Loop Diuretic Therapy in the Intensive Care Unit. *Ann Pharmacother.* 2017;51(4):286-92. doi: 10.1177/1060028016683971.
 53. Liu C, Peng Z, Gao X, Gajic O, Dong Y, Prokop LJ, et al. Simultaneous Use of Hypertonic Saline and IV Furosemide for Fluid Overload: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2021;49(11):1163-75. doi: 10.1097/CCM.0000000000005174.
 54. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Wilson FP, et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8):10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180 e003180. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180.
 55. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrono G, et al. Short-Term Effects of hypertonic Saline Solution in Acute Heart Failure and Long-Term Effects of a Moderate Sodium Restriction in Patients with Compensated Heart Failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci.* 2011;342(1):27-37. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f10ad.
 56. Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, Perego G, Schianni M, Sganzerla P, et al. Sustained Improvement in Functional Capacity After Removal of Body Fluid with Isolated Ultrafiltration in Chronic Cardiac Insufficiency: Failure of Furosemide to Provide the Same Result. *Am J Med.* 1994;96(3):191-9. doi: 10.1016/0002-9343(94)90142-2.
 57. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA, et al. Ultrafiltration is Associated with Fewer Rehospitalizations than Continuous Diuretic Infusion in Patients with Decompensated Heart Failure: Results from UNLOAD. *J Card Fail.* 2010;16(4):277-84. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.009.
 58. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2296-304. doi: 10.1056/NEJMoa1210357.
 59. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, et al. Extracorporeal Ultrafiltration for Fluid Overload in Heart Failure: Current Status and Prospects for Further Research. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(19):2428-45. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.528.



O Uso do Diurético no Paciente com Insuficiência Cardíaca Ambulatorial Estável – Posso Suspendê-lo?

Diuretics In Stable Outpatients with Mild Heart Failure – May I Discontinue Them?

Marciane Maria Rover,^{1,2} Aline Coletto Jaccottet,¹ Diether Villegas Calle,¹ Roberto Tofani Sant'Anna^{1,3}

Instituto de Cardiologia - Fundação Universitária de Cardiologia,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Núcleo de Insuficiência Cardíaca e Cardiomiopatias do Serviço de Cardiologia do Hospital Moinhos de Vento,² Porto Alegre, RS – Brasil

Université de Montreal,³ Quebec – Montreal

Insuficiência cardíaca: congestão e diureticoterapia

A congestão é um componente central da fisiopatogenia da insuficiência cardíaca (IC), sendo causa de parte dos sintomas cardinais da doença como edema, ortopneia e dispnéia aos esforços. O manejo da congestão, portanto, é de extrema importância para o tratamento bem-sucedido da IC. Esse manejo tem por base a prescrição de diuréticos de alça, indicados em pacientes sintomáticos conforme diferentes diretrizes, mesmo na ausência de estudos controlados por placebo que demonstrem impacto na redução da mortalidade e que respaldem sua utilização.^{1,2} Quando administrados isoladamente ou em combinação com outras drogas, os diuréticos melhoram a capacidade funcional dos pacientes e escores de qualidade de vida por provocar redução da pré-carga e redução das pressões de enchimento ventricular e da regurgitação mitral, resultando em aumento no débito cardíaco.³

É fundamental a avaliação da congestão na otimização dos diuréticos. Nesse contexto, devemos considerar a baixa acurácia de sinais clínicos de congestão, especialmente quando utilizados isoladamente.⁴ Por outro lado, a avaliação concomitante de vários fatores – incluindo classe funcional pela New York Heart Association (NYHA), presença de ortopneia ou dispnéia paroxística noturna (DPN), edema, estertores pulmonares, presença de terceira bulha, refluxo hepatojugular e turgência jugular – pode identificar pacientes de maior risco quando agrupados por meio de escores de congestão.⁵ Exames complementares aumentam o valor preditivo e contribuem na tomada de decisão. Os mais utilizados são a dosagem sérica de peptídeos natriuréticos e exames de imagem como radiografia de tórax, ultrassonografia pulmonar e ecocardiograma. Eles podem ser considerados antes da suspensão de diurético e para acompanhamento da volemia, especialmente nos casos duvidosos.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Diurético; Furosemida.

Correspondência: Marciane Maria Rover •

Instituto de cardiologia - Equipe IC avançada e transplante cardíaco - Av.

Princesa Isabel, 395, sala 105, CEP 90620-001, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: rovermm@gmail.com

Artigo recebido em 01/02/2022, revisado em 09/02/2022, aceito em 24/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220019>

Os diuréticos de alça estão potencialmente associados a distúrbios eletrolíticos, piora da função renal e hipovolemia, causando hipotensão e limitando o ajuste de drogas modificadoras de doença (DMD).⁶ Dessa forma, em IC, a dose otimizada de diurético de alça deve ser a mínima capaz de manter o paciente euvolêmico. Na Tabela 1, encontram-se especificados os mecanismos de ação, as indicações e os efeitos adversos das diferentes drogas com efeitos diuréticos. A discussão aqui é, essencialmente, sobre a suspensão do diurético de alça quando este já cumpriu o seu papel e passa a ser potencialmente nocivo, uma vez que, além dos vários efeitos adversos, poderá também limitar a otimização terapêutica de drogas que de fato terão impacto na história natural da IC e sobrevida dos pacientes.

Dados observacionais sugerem que altas doses de diurético estão associadas a piores desfechos clínicos.⁷ Eshaghian et al., em uma coorte de 1.354 pacientes, demonstraram, mesmo após ajustes de todos os outros fatores de gravidade de doença, associação forte e independente de altas doses de furosemida com piora da sobrevida.⁸ Dini et al., também em uma coorte, identificaram um limiar de dose de 50 mg/dia de furosemida como preditor de mortalidade em 3 anos, independentemente da função renal, do padrão de enchimento do ventrículo esquerdo no ecocardiograma e do restante do tratamento farmacológico.⁹ Coiro et al.¹⁰ valendo-se da amostra de pacientes incluídos no estudo EMPHASIS-HF, demonstraram que o uso de diurético de alça é fator prognóstico na IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), com impacto comparável a marcadores tradicionais, como internação recente e peptídeo natriurético tipo B (BNP). Doses mais altas conferem um risco mais alto.¹⁰

Por outro lado, a prescrição de altas doses de diuréticos está relacionada à IC mais avançada, conforme identificado por Pellicori et al.¹¹ Seria, portanto, a necessidade de diurético que estaria associada ao maior risco, e não os seus potenciais efeitos deletérios. Também devemos considerar que a não prescrição de diurético ou sua prescrição em doses subótimas levaria a congestão residual, especialmente no período que se segue a uma internação por IC aguda, estando associada a piores desfechos.¹² Dessa forma, a única maneira de responder quanto à segurança e ao benefício da suspensão de diurético em pacientes com ICFe é através de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo.

Insuficiência cardíaca compensada: segurança na suspensão do diurético – ReBIC-1 (Figura 2)¹³

A furosemida é comumente prescrita para alívio sintomático em pacientes com IC crônica, mesmo que

Tabela 1 – Diuréticos: mecanismo de ação, indicação e potenciais efeitos colaterais

	Mecanismo de ação	Efeito sobre mortalidade	Indicação	Efeitos colaterais
Diurético de alça	Reduz a reabsorção de sódio no ramo ascendente espesso da alça de Henle através da inibição do transportador Na-K-Cl ⁻² .	Não	Manejo da congestão	Reações alérgicas e de hipersensibilidade, como <i>rash</i> , distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, alcalose metabólica), hiperuricemia, nefrite intersticial e ototoxicidade
Diurético tiazídico	Inibe principalmente o transporte de sódio no túbulo contorcido distal.	Não	Manejo da congestão refratária	Hiponatremia, hipocalemia, elevações nas concentrações plasmáticas de glicose e colesterol e depleção de magnésio, hiperuricemia, hipercaliúria e maior risco de cálculo renal
Antagonistas dos receptores mineralocorticoides	Atuam nas células principais dos túbulos coletores. A reabsorção de sódio catiônico sem um ânion cria um gradiente elétrico negativo para o lúmen, que favorece a secreção de potássio e íons hidrogênio.	Sim	Pacientes com ICFeR (<35%) que persistam sintomáticos a despeito da terapia farmacológica inicial ideal	Hipercalemia e efeitos endócrinos (ginecomastia, dor mamária, irregularidades menstruais, impotência e diminuição da libido)
iSGLT2	Inibem os efeitos do cotransportador sódio-glicose 2, que promove diurese osmótica e natriurese, podendo reduzir a pré-carga e, por meio de efeitos no endotélio, promover vasodilatação e redução da pós-carga, por conseguinte.	Sim	Pacientes com ICFeR, com ou sem DM2, em associação ao tratamento otimizado	Infecções geniturinárias, redução da densidade mineral óssea, ulcerações com risco de amputação e predisposição maior a cetoacidose diabética

DM2: diabetes melito tipo 2; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

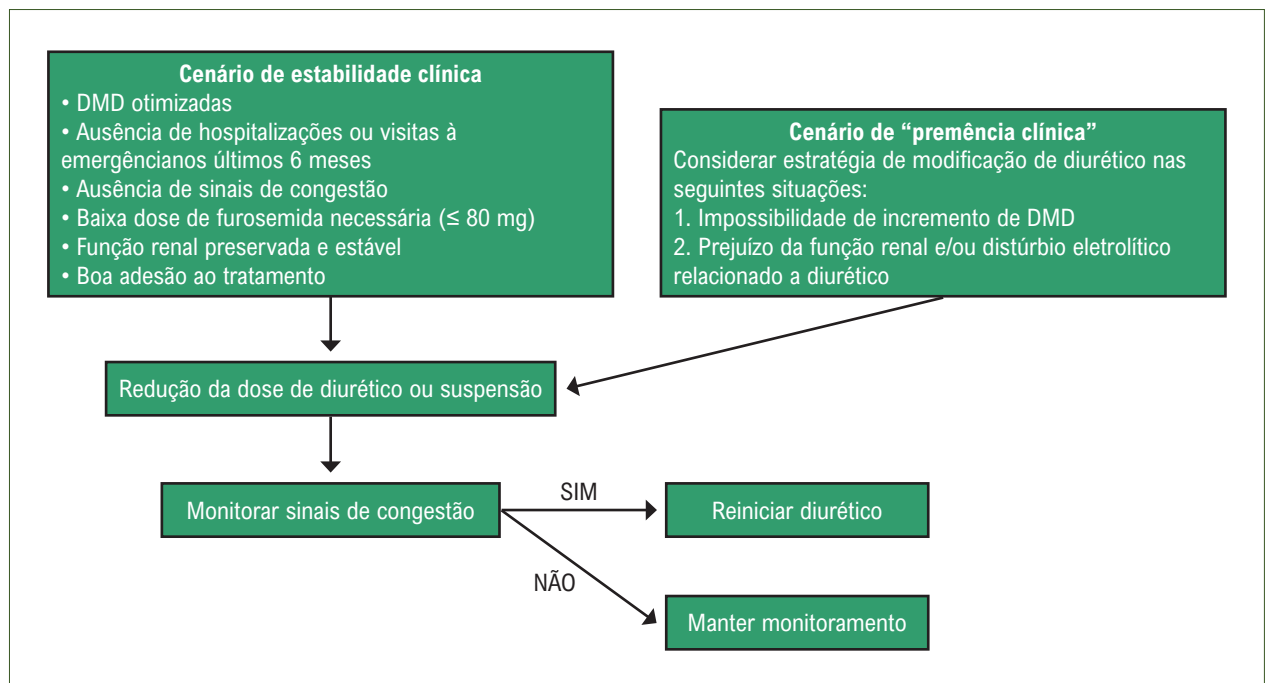


Figura 1 – Fluxograma sugerido para utilização de diurético de alça em pacientes com ICFeR. DMD: drogas modificadoras de doença; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Ponto de Vista

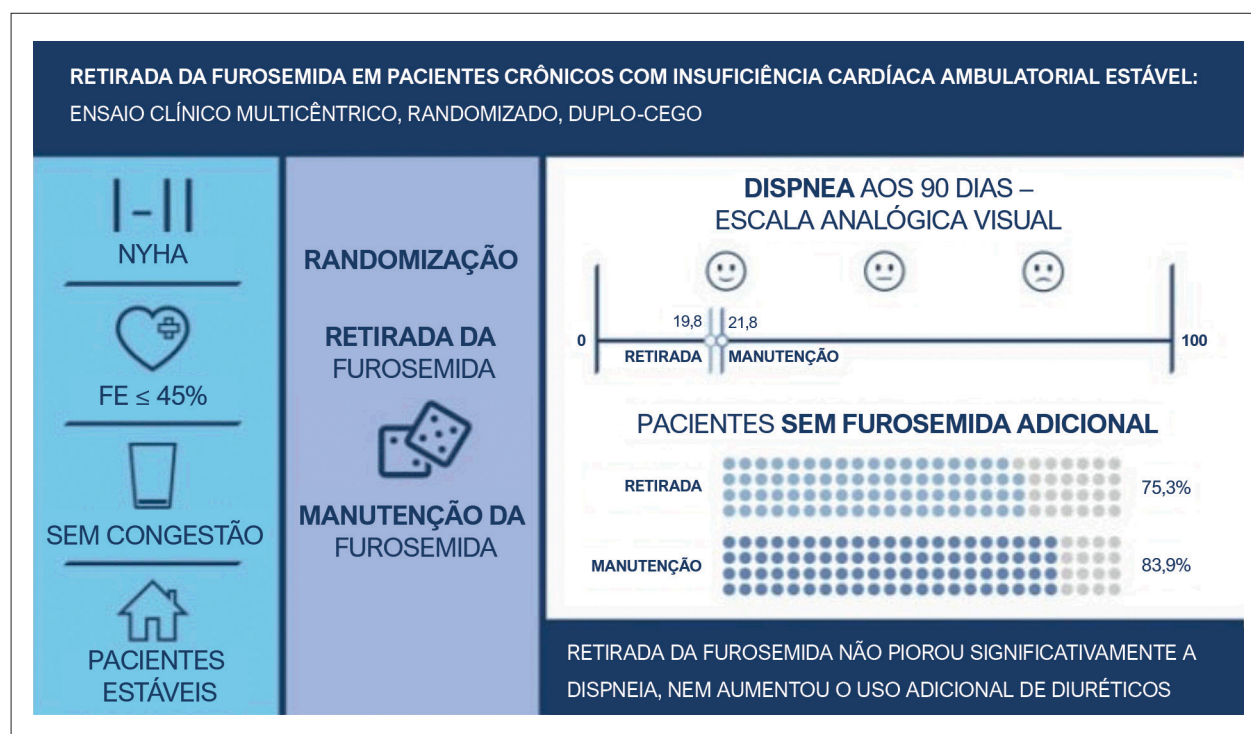


Figura 2 – Pacientes com IC crônica, estáveis e com sintomas leves foram randomizados para continuar ou suspender o uso de furosemida - estudo duplo cego e placebo controlado demonstrou que não houve mudança significativa na auto percepção de dispneia ou aumento de necessidade de reuso de furosemida quando comparados os grupos.

poucos estudos sustentem dados robustos do benefício do uso de diuréticos em pacientes compensados, com sintomas leves e em estado de euolemia. Até a publicação do estudo ReBIC-1 em 2019, havia uma enorme preocupação com a segurança e tolerabilidade da retirada da furosemida em pacientes estáveis. Esse estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado incluiu 188 pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 45% para suspensão do diurético ou tratamento padrão. Para serem incluídos, eles deveriam estar em uso de baixa dose (40 a 80 mg de furosemida), sem visitas ou internações nos últimos 6 meses, apresentarem-se estáveis, classe I e II da NYHA e tratamento com DMD otimizadas.¹³ Foram excluídos pacientes com congestão clínica, avaliada pelo escore de congestão clínica (CCS) > 5 pontos.⁵ Os desfechos primários foram sintomas medidos por uma escala análoga visual de dispneia e a proporção de pacientes mantidos sem diurético ao longo do acompanhamento de 90 dias.

Quanto aos resultados, não houve diferença significativa entre os dois grupos de intervenção (manutenção e retirada de furosemida) para o codesfecho primário de avaliação de dispneia relatada pelo paciente com base em uma escala análoga visual ($p = 0,94$). De forma similar, não foi observada diferença estatisticamente significativa no percentual de pacientes que necessitaram retornar ao uso de diurético de alça ($p = 0,16$). O risco de retorno à utilização de diurético foi 1,69 para o grupo suspensão, com intervalo de confiança amplo, sugerindo incerteza estatística para avaliar esse desfecho. Os pacientes foram acompanhados por um período curto, dentro do qual não houve diferença em termos de desfechos clínicos entre os

grupos. Pode-se dizer que o ReBIC-1, por se tratar de um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo, que avaliou a suspensão de diurético de alça, é um marco na tomada de decisão quanto à segurança em suspender a furosemida em pacientes crônicos estáveis.

O estudo apresenta limitações em termos de tamanho da amostra e tempo de acompanhamento, que não permitem concluir sobre o efeito que a suspensão de diurético eventualmente acarretaria sobre o risco de internação e morte. Ainda, como o estudo foi conduzido entre outubro de 2015 e agosto de 2018, o tratamento com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) não estava estabelecido de forma rotineira. O DAPA-HF foi publicado em 2019 e evidenciou uma redução de 26% no desfecho primário de morte cardiovascular ou agravamento da IC, sendo significativamente menor no grupo dapagliflozina.¹⁴ O EMPEROR-Reduced avaliou a empagliflozina em 3.730 pacientes com ICFer, sendo 50,2% com diabetes melito tipo 2 (DM2). Houve redução de 25% no desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em favor da empagliflozina.¹⁵ Esses dados confirmam os resultados do DAPA-HF e reforçam a justificativa para o uso de iSGLT2 em pacientes com ICFer para redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida e redução do risco de hospitalização e morte cardiovascular. A utilização dessa classe pode ser uma forma de manter euolemia com DMD. Ou seja, torna ainda mais fácil e segura a decisão de reduzir ou suspender diurético de alça em pacientes estáveis e sem congestão, diante de mais um medicamento com efeito diurético e que possui impacto direto na redução de eventos cardiovasculares e hospitalizações por IC.

A otimização da volemia pode facilitar a introdução e o alcance da dose-alvo de DMD.¹⁶ A redução de diurético pode diminuir a hipotensão relacionada ao início de sacubitril-valsartana. Em pacientes com ICFeR, tanto a pressão arterial sistólica quanto a pressão de pulso dependem primariamente do volume ejetado do ventrículo esquerdo, enquanto a pressão arterial e a pressão arterial diastólica variam de acordo com o volume de sangue total e o grau de vasodilatação.¹⁷ Ambos os componentes são afetados pelo tratamento utilizado na ICFeR. A escalada até atingir a dose-alvo de DMD pode ser limitada pela presença de hipotensão. A pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg é um marcador de mau prognóstico estabelecido na IC aguda.¹⁸ Contudo, sua implicação na IC crônica é mais complexa. Ela é um componente de escores prognósticos (por exemplo, modelo de Seattle), mas não necessariamente tem uma relação causal com eventos adversos. Pacientes com pressão arterial mais baixa obtêm benefício similar de tratamento com sacubitril-valsartana e carvedilol quando comparados com pacientes com pressão mais alta.^{19,20}

Conclusão: quando suspender o diurético de alça?

Tendo em vista as principais evidências debatidas e apreciadas acima, o diurético de alça tem seu papel crucial em pacientes com IC descompensada e com sinais de congestão. Cada vez mais, em pacientes crônicos estáveis e compensados, torna-se fundamental reduzi-lo para dar espaço à otimização terapêutica de drogas que possuem impacto na história natural da IC. A hipotensão é comum a esse grupo de pacientes e torna-se um limitador no incremento de doses. Nesse cenário, a primeira etapa deve ser a redução ou suspensão de medicamentos que não são os pilares de tratamento da IC, tais como bloqueadores dos canais de cálcio e alfa-bloqueadores. Se os sintomas de hipotensão persistirem, o diurético deve ser ajustado e até suspenso em pacientes eurolêmicos.¹⁷ Cabe ressaltar aqui que é necessário manter a vigilância nesses pacientes e atentar para sinais de congestão e necessidade de retomada do diurético.

Outra situação específica são os pacientes com fração de ejeção recuperada, seja através do efeito de DMD, de recuperação natural de uma condição (por exemplo, miocardite) ou do efeito da ressincronização cardíaca.²¹⁻²³ Estima-se que a FEVE possa ser recuperada em

aproximadamente metade dos pacientes.²³ Nesses casos, as DMD devem ser mantidas quando toleradas, e os diuréticos podem ser suspensos, contanto que nenhuma condição associada obrigue a sua manutenção.

No futuro, a realização de estudos randomizados que avaliem a suspensão de diuréticos em pacientes recebendo terapêutica contemporânea para IC, incluindo sacubitril-valsartana e iSGLT2, e que tenham como desfecho redução de eventos clínicos, poderão solidificar as recomendações.

Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Luis E. Rohde pela mentoria e condução do estudo ReBIC-1, que foi um marco para a segurança na suspensão de furosemida em pacientes estáveis com insuficiência cardíaca compensada. Agradecemos pela parceria e oportunidade de participar do estudo, assim como pelo sempre incondicional apoio à pesquisa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rover MM, Jaccottet AC, Sant'Anna RT; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Rover MM, Jaccottet AC, Calle DV, Sant'Anna RT.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Rohde LE, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):4-131. doi: 10.1002/ehf.2333.
3. Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure – benefits and hazards. Eur Heart J 2001;3(Suppl):1-18.
4. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. JACC Heart Fail. 2018;6(4):273-85. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.023.
5. Rohde LE, Silva LB, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and Prognostic Value of Traditional Signs and Symptoms in Outpatients with Congestive Heart Failure. Can J Cardiol. 2004;20(7):697-702.
6. Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the Heart. 8th ed. Amsterdam, Elsevier; 2012.
7. Rosa PR, Rohde LE, Doebber M, Ribeiro ALP, Prado DP, Bertoldi EC, et al. Rational and Design of a Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Furosemide Withdrawal in Stable Chronic Outpatients with Heart Failure: The ReBIC-1 Trial. Am Heart J. 2017;194:125-31. doi: 10.1016/j.ahj.2017.08.012.

8. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of Loop Diuretic Dose to Mortality in Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2006;97(12):1759-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.072.
9. Dini FL, Ghio S, Klersy C, Rossi A, Simioniuc A, Scelsi L, et al. Effects on Survival of Loop Diuretic Dosing in Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure Using a Propensity Score Analysis. *Int J Clin Pract*. 2013;67(7):656-64. doi: 10.1111/ijcp.12144.
10. Coiro S, Girerd N, McMurray JJV, Pitt B, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, et al. Diuretic Therapy as Prognostic Enrichment Factor for Clinical Trials in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(8):1308-20. doi: 10.1007/s00392-021-01851-w.
11. Pellicori P, Cleland JG, Zhang J, Kallvikbacka-Bennett A, Urbinati A, Shah P, et al. Cardiac Dysfunction, Congestion and Loop Diuretics: Their Relationship to Prognosis in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(6):599-609. doi: 10.1007/s10557-016-6697-7.
12. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, Cleland JG, O'Connor CM, Metra M, et al. Prevalence, Predictors and Clinical Outcome of Residual Congestion in Acute Decompensated Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2018;258:185-91. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.067.
13. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, et al. Short-Term Diuretic Withdrawal in Stable Outpatients with Mild Heart Failure and no Fluid Retention Receiving Optimal Therapy: A Double-Blind, Multicentre, Randomized Trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3605-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehz554.
14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 8;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
16. Felker GM. Must I keep taking all these medicines? Optimizing diuretics in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3613-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehz679.
17. Cautela J, Tartiere JM, Cohen-Solal A, Bellemain-Appaix A, Theron A, Tibi T, et al. Management of Low Blood Pressure in Ambulatory Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1357-65. doi: 10.1002/ejhf.1835.
18. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Mentz RJ, Greene SJ, Subačius H, Konstam MA, et al. Clinical Profile and Prognostic Value of Low Systolic Blood Pressure in Patients Hospitalized for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insights from the Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) trial. *Am Heart J*. 2013;165(2):216-25. doi: 10.1016/j.ahj.2012.11.004.
19. Böhm M, Young R, Jhund PS, Solomon SD, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Systolic Blood Pressure, Cardiovascular Outcomes and Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1132-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.
20. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, Mohacsi P, Krum H, Katus HA, et al. Influence of Pretreatment Systolic Blood Pressure on the Effect of Carvedilol in Patients with Severe Chronic Heart Failure: The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1423-9. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.037.
21. Nijst P, Martens P, Dauw J, Tang WHW, Bertrand PB, Penders J, et al. Withdrawal of Neurohumoral Blockade After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(12):1426-38. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.040.
22. Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circ Res*. 2019;124(11):1568-83. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
23. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure with Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):719-34. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.075.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Prevenção Primária Farmacológica de Cardiotoxicidade por Quimioterápicos: Qual a Melhor Abordagem?

Pharmacological Primary Prevention of Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy: What is the Best Approach?

Mônica Samuel Avila,¹ Deborah de Sá Pereira Belfort,¹ Mauro Rogério de Barros Wanderley Júnior²

Departamento de Transplante Cardíaco - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Transplante Cardíaco - Santa Casa Campo Grande,² Campo Grande, MS – Brasil

Introdução

Avanços na oncologia, tais como melhor acesso ao sistema de saúde, diagnóstico precoce de câncer e novas quimioterapias, têm levado ao aumento da sobrevida dos pacientes oncológicos ao longo das últimas décadas.¹ No entanto, essa população é vulnerável a eventos adversos relacionados a medicamentos cardiovasculares, como a cardiomiopatia, que leva à insuficiência cardíaca e prejudica a sobrevida e a qualidade de vida.^{2,3} Dentre as diferentes classes de quimioterápicos, as antraciclina (ANT) se destacam como as mais relacionadas à cardiomiopatia, que pode acometer sobreviventes de câncer em 9% dos casos.⁴

A definição mais amplamente reconhecida da cardiotoxicidade é baseada em alterações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).⁵ Um declínio de 10% para um valor abaixo de 50% ou um declínio associado a sintomas de insuficiência cardíaca durante ou após o uso de um agente cardiotoxico sugere a cardiotoxicidade.²

Uma vez que a cardiomiopatia induzida por quimioterapia esteja presente, o tratamento imediato da insuficiência cardíaca deve ser iniciado com antagonistas neuro-hormonais, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e betabloqueadores. Apesar do tratamento contemporâneo para insuficiência cardíaca, até 89% dos pacientes com cardiotoxicidade induzida por ANT não apresentam recuperação completa.^{6,7} Com a finalidade de evitar a redução da FEVE e a exposição dos pacientes ao risco de disfunção cardíaca irreversível, que pode acontecer mesmo com tratamento para insuficiência cardíaca, a prevenção da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia tem sido um foco de pesquisa nos últimos anos.

Palavras-chave

Cardiotoxicidade; Insuficiência cardíaca; Preparações Farmacêuticas; Prevenção Primária.

Correspondência: Mônica Samuel Avila •

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-900, São Paulo, SP – Brasil
Email: mo_avila@hotmail.com

Artigo recebido em 24/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 25/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220020>

Monitorização da cardiotoxicidade

A frequência da avaliação cardiovascular na monitorização da cardiotoxicidade depende tanto do risco cardiovascular individual, que envolve fatores de risco individuais, quanto do risco intrínseco da quimioterapia. São fatores de risco conhecidos para cardiotoxicidade: sexo feminino; idade inferior a 18 anos ou superior a 65 anos; comorbidades como hipertensão arterial sistêmica ou outra doença cardiovascular prévia; diabetes, obesidade ou insuficiência renal; alta dose cumulativa de ANT; associação de quimioterápicos, especialmente trastuzumabe e ANT; alterações genéticas como trissomia 21; hemocromatose; e radioterapia mediastinal (Tabela 1).^{8,9} A incidência de eventos cardiovasculares durante os 10 dias após a administração de ANT é inferior a 2% no grupo de baixo risco e superior a 5% no grupo de alto risco, levando a diferentes protocolos baseados no risco individual.¹⁰

Um posicionamento da Sociedade Europeia de Cardiologia¹² sugere a monitorização com ecocardiograma (incluindo *strain* longitudinal global [GLS] e FEVE tridimensional) e biomarcadores para identificar marcadores subclínicos de cardiotoxicidade e considerar medicamentos cardioprotetores. A frequência da avaliação depende do risco individual, considerando fatores individuais e quimioterápicos. As Figuras 1 e 2 mostram o protocolo da Sociedade Europeia de Cardiologia para ANT e trastuzumab, respectivamente.

A Diretriz Brasileira de Cardio-oncologia¹³ sugere uma abordagem um pouco diferente (Figuras 3 e 4). Também são usados intervalos diferentes a depender da FEVE basal. Para ANT, se a FEVE basal for > 55%, apenas o ecocardiograma é recomendado, após 3, 6 e 12 meses. Se a FEVE estiver entre 50% e 55%, além do ecocardiograma, também é recomendada a análise de troponina e dos peptídeos natriuréticos em um período inferior a 72 horas após a exposição à ANT. Se a FEVE for < 50%, o tratamento imediato da insuficiência cardíaca deve ser iniciado e a primeira avaliação de imagem deve ser feita após 45 dias. Para trastuzumabe, se a FEVE for > 55%, o ecocardiograma deve ser feito após 12 e 24 semanas e ao final do tratamento. Se a FEVE estiver entre 50% e 55%, além do ecocardiograma, também é recomendada a análise de troponina e peptídeos natriuréticos num período inferior a 72 horas após a exposição. Se a FEVE for < 50%, o tratamento imediato da insuficiência cardíaca deve ser iniciado e a primeira avaliação de imagem deve ser realizada após 12 semanas, 18 semanas e ao final do tratamento.

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Avaliação do risco de cardiotoxicidade

Fatores relacionados à terapia	Fatores relacionados ao paciente
Baixo risco de cardiotoxicidade	
ANT de dose mais baixa (por exemplo, doxorubicina < 200 mg/m², epirubicina < 300 mg/m²), formulações lipossômicas	Idade > 18 e < 50 anos
Trastuzumabe sem ANT	
Médio risco de cardiotoxicidade	
ANT em dose modesta (doxorubicina 200 a 400 mg/m² ou epirubicina 300 a 600 mg/m²)	Idade de 50 a 64 anos 1 a 2 fatores de risco CV, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, tabagismo
ANT seguida de trastuzumabe	
Inibidores da tirosina quinase do VEGF	
Inibidores de tirosina quinase Bcr-Abl de segunda e terceira geração	
Inibidores de proteassoma	
Inibidores de checkpoint imunológico combinados	
Alto risco de cardiotoxicidade	
ANT e trastuzumabe simultâneas	Idade ≥ 65 anos Mais de 2 fatores de risco CV, como hipertensão, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, tabagismo
Dose alta de ANT (doxorubicina ≥ 400 mg/m² ou epirubicina ≥ 600 mg/m²)	
ANT em dose modesta mais radioterapia do tórax esquerdo	Diabetes
Troponina cardíaca elevada pós-ANT antes da terapia direcionada a HER2	Doença CV subjacente: DAC, DAP, CMP, doença cardíaca valvular, heart failure
Radioterapia de alta dose no tórax central, incluindo coração no campo de radiação ≥ 30 Gy	FEVE reduzida ou baixa-normal (50% a 54%) no pré-tratamento
Inibidores de tirosina quinase do VEGF após quimioterapia ANT anterior	Terapia prévia para câncer

ANT: antracilinas; Bcr: região do cluster do ponto de interrupção; CMP: cardiomiopatia; CV: cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular. Adaptado de Čelutkienė et al.¹¹

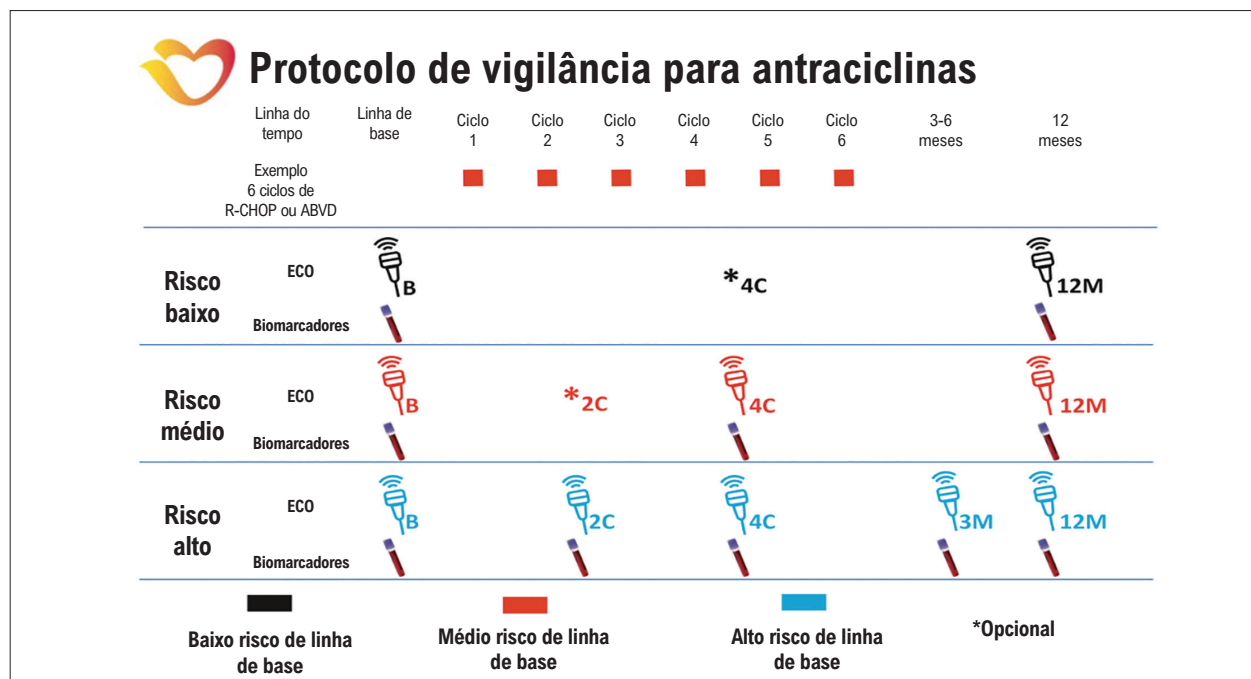


Figura 1 – Uma via de vigilância usando biomarcadores e ecocardiografia para pacientes recebendo seis ciclos de quimioterapia com antraciclina com tempo baseado no risco cardiovascular basal. Apresentam-se caminhos para risco baixo, risco médio e risco alto. ABVD: doxorubicina, bleomicina, vincristina, prednisona; B: linha de base pré-tratamento; C: ciclo de quimioterapia; M: meses após o ciclo final; R-CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona com rituximabe. *Pontos de tempo de avaliação adicionais opcionais.

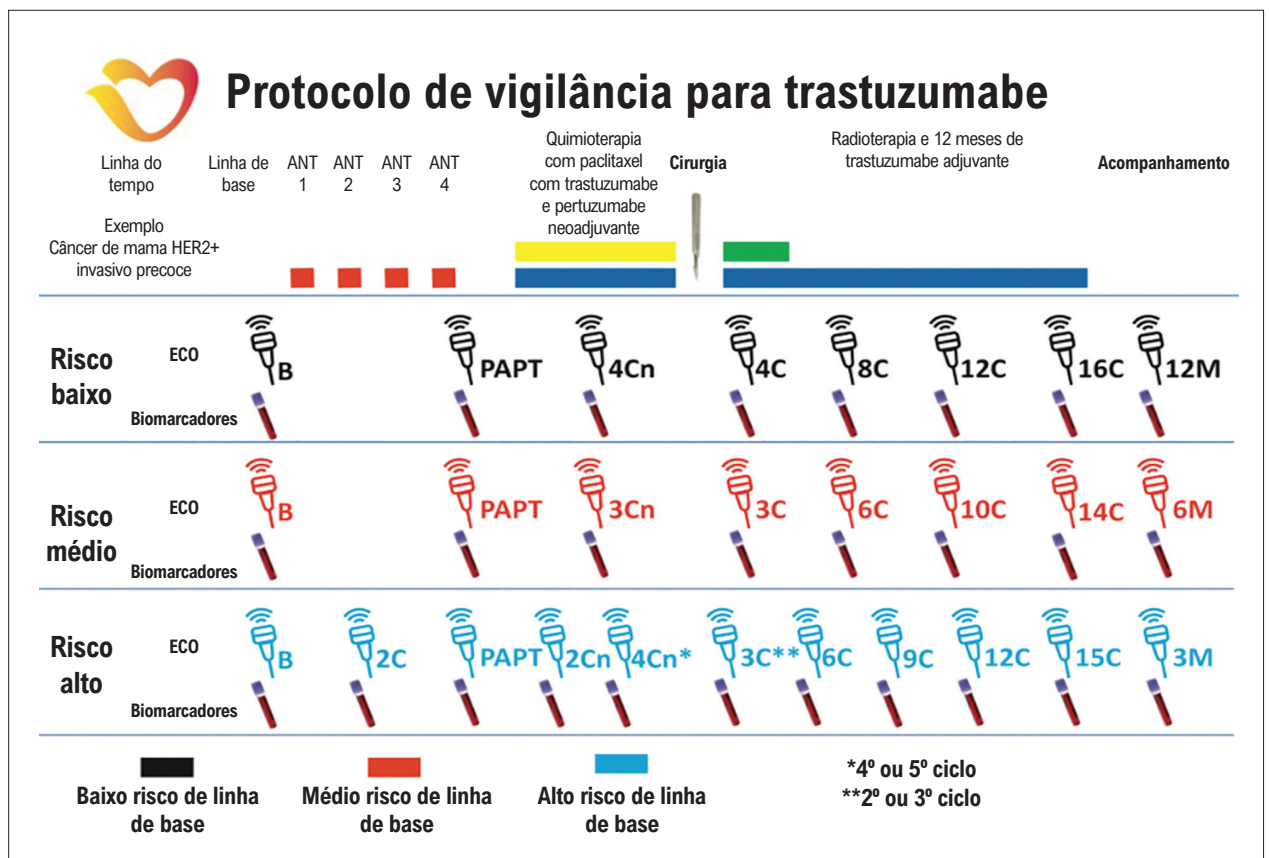


Figura 2 – Uma via de vigilância usando biomarcadores e ecocardiografia para pacientes recebendo quimioterapia neoadjuvante com antraciclina (ANT) (doxorubicina ou epirrubina) e trastuzumabe, seguida por 12 meses de trastuzumabe adjuvante para câncer de mama HER2+ precoce com tempo baseado no risco cardiovascular basal. Apresentam-se caminhos para risco baixo, risco médio e risco alto. B: pré-tratamento inicial; C: ciclo de quimioterapia ou trastuzumabe adjuvante; Cn: ciclo neoadjuvante de trastuzumabe; M: meses após o ciclo final; PAPT: quimioterapia pós-antraciclina pré-trastuzumabe. *, **Pontos de tempo de avaliação adicionais opcionais.

Marcadores de cardiotoxicidade subclínica

A própria definição de cardiotoxicidade, embora amplamente utilizada em diferentes ensaios, suscita alguma preocupação, uma vez que a redução da FEVE pode representar uma fase tardia da lesão miocárdica e, portanto, só permite o diagnóstico em um ponto em que a recuperação total é menos provável. Para melhorar a detecção da cardiotoxicidade, há um crescente corpo de evidências sobre o uso de biomarcadores elevados¹⁴ e redução do *strain* miocárdico¹⁵ como marcadores de cardiotoxicidade subclínica, embora ainda não haja uma recomendação formal para tratamento baseado neles.

A troponina é um complexo de três proteínas reguladoras (troponina C, troponina I e troponina T) que são essenciais para a contração muscular no músculo esquelético e no músculo cardíaco. Isquemia prolongada, trauma, inflamação ou agentes cardiotóxicos podem resultar em lesão das células cardíacas. Essa lesão é acompanhada pela destruição das membranas e organelas celulares e pela liberação de troponina e outras proteínas no sangue.¹⁶ Essas proteínas são o biomarcador mais estudado na cardiotoxicidade subclínica induzida por ANT.¹⁴

A elevação da troponina I cardíaca (cTnI) foi descrita em um terço dos pacientes após alta dose de ANT,^{15,17} e o grau de elevação de cTnI foi associado à dose cumulativa de ANT.¹⁸ Esse biomarcador também está associado ao grau de disfunção ventricular esquerda. Em uma coorte, pacientes com nível de cTnI acima de 0,5 ng/mL apresentaram redução significativa e persistente da FEVE, enquanto pacientes com diminuição transitória da FEVE apresentaram níveis de cTnI abaixo de 0,5 ng/mL.¹⁹ Em outro estudo, valores de cTnI que persistiram acima de 0,08 ng/mL por mais de um mês após a terapia foram associados a 84% de risco de cardiotoxicidade, enquanto cTnI abaixo do intervalo de referência foi associado a 1% de risco.¹⁷

Além das troponinas, outros biomarcadores têm sido estudados na cardiotoxicidade subclínica. Os peptídeos natriuréticos apresentam uma correlação controversa com a cardiotoxicidade na literatura. Algumas evidências sugerem uma associação entre os níveis de NT-proBNP e a dose cumulativa de ANT.^{20,21} No entanto, em duas coortes, enquanto a troponina previu toxicidade cardíaca, os peptídeos natriuréticos não previram.^{22,23} Os marcadores de inflamação e a disfunção endotelial também são alvos de pesquisas,¹⁴ mas são menos utilizados na prática clínica.

Artigo de Revisão

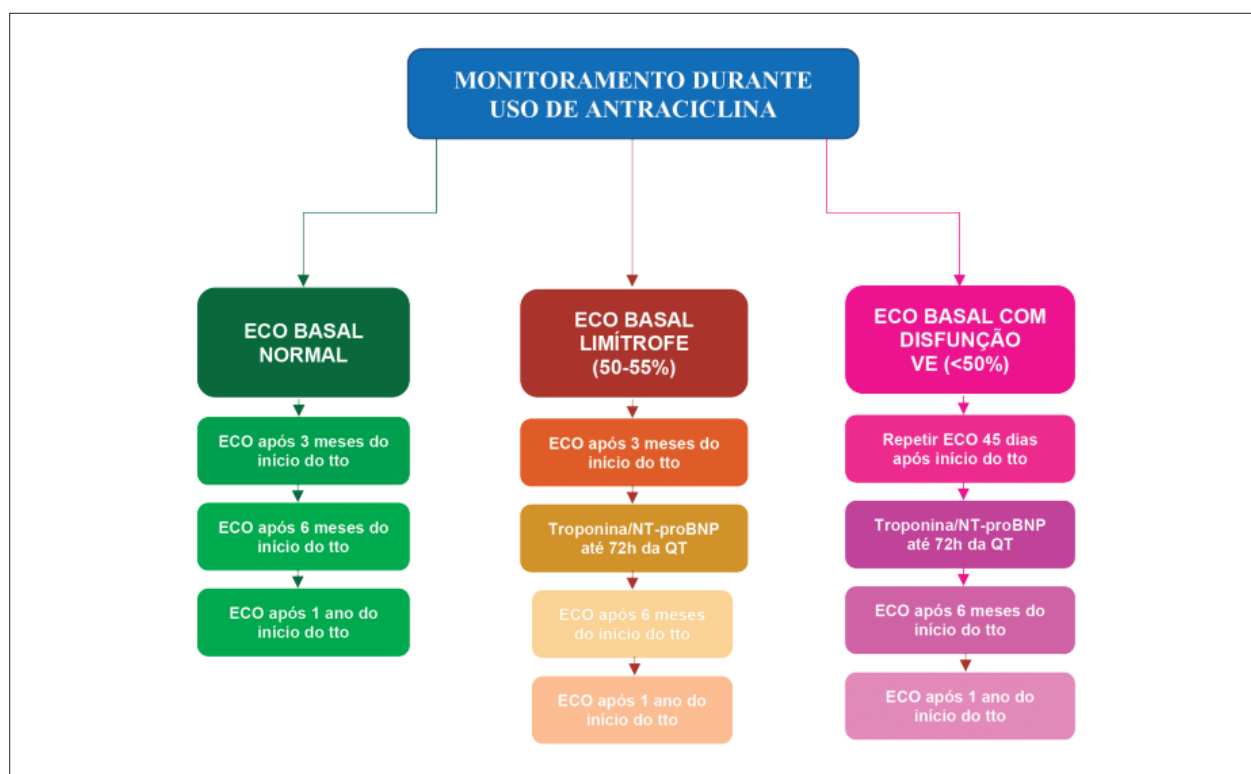


Figura 3 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de antraciclinas, sugerido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹³ ECO: ecocardiograma; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; QT: quimioterapia.

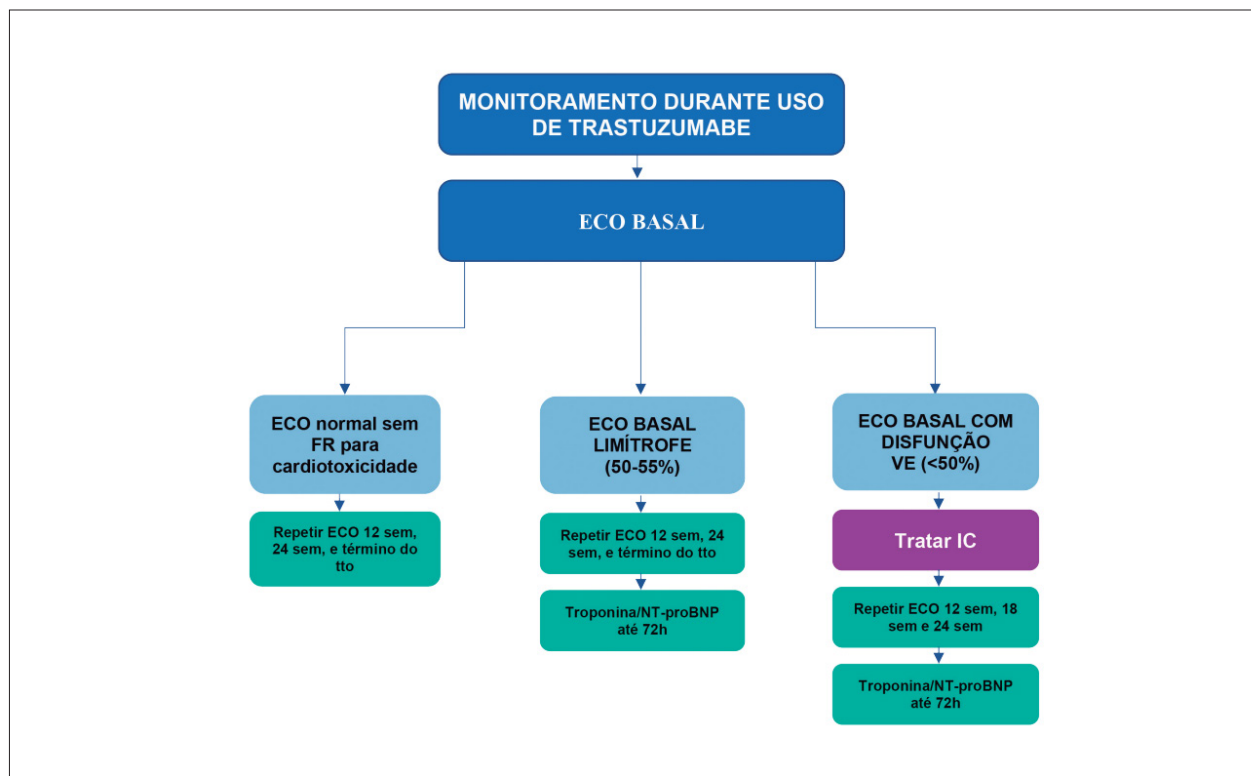


Figura 4 – Monitoramento ecocardiográfico e análise de biomarcadores em pacientes em uso de fármacos anti-HER2, sugerido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.¹³ ECO: ecocardiograma; FR: fatores de risco; IC: insuficiência cardíaca; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B

A identificação precoce da disfunção ventricular esquerda subclínica também é possível por meio do GLS, que é uma avaliação do speckle-tracking bidimensional que permite o estudo da deformação miocárdica regional e global para detectar alterações sutis na função sistólica, principalmente relacionadas à quimioterapia com ANT.²⁴ Evidências incluindo uma metanálise de 21 estudos e 1.782 pacientes com câncer sugerem que o GLS pode identificar disfunção miocárdica subclínica, e também tem implicação prognóstica quanto à cardiotoxicidade induzida por quimioterapia ou insuficiência cardíaca.¹⁵ O uso do GLS poderia identificar pacientes com maior risco de cardiotoxicidade e melhorar a vigilância cardíaca.

Seguindo esse raciocínio, o ensaio SUCCOUR avaliou uma abordagem baseada em GLS para iniciar cardioproteção em comparação com o tratamento padrão, para reduzir o risco de redução futura da FEVE, interrupção da terapia do câncer ou disfunção cardíaca relacionada à terapia para câncer.²⁵ Foram inscritos pacientes expostos a ANT com outro fator de risco de insuficiência cardíaca para iniciar cardioproteção com IECA e betabloqueador após redução de 10% na FEVE para um valor menor que 55%, redução de 5% com sintomas de insuficiência cardíaca ou após redução relativa de 12% no GLS. Comparando os dois grupos, não houve diferença na fração de ejeção final. No entanto, no seguimento final, 44 pacientes no braço guiado por GLS foram tratados com medicamentos cardioprotetores versus apenas 20 pacientes no braço guiado por fração de ejeção. Como resultado, 21 pacientes (13,7%) no braço guiado por fração de ejeção em comparação com 9 pacientes (5,8%) no braço guiado por GLS preencheram os critérios para disfunção cardíaca relacionada à terapia do câncer ($p = 0,022$), com número necessário para tratar de 13. Em uma análise post-hoc, o estudo também mostrou menor redução da FEVE entre os pacientes guiados por GLS (2,9%) em comparação aos pacientes guiados por fração de ejeção (9,1%).

Prevenção primária da cardiomiopatia induzida por quimioterapia

A prevenção não farmacológica, como parar de fumar, ter uma dieta saudável e adotar exercícios aeróbicos moderados, deve ser sempre estimulada para reduzir o risco cardiovascular.²⁶ Também é importante controlar o peso, tratar as comorbidades e, se possível, minimizar a radiação cardíaca. Em relação à terapia farmacológica, existem duas abordagens para a prevenção primária da cardiotoxicidade induzida pela ANT: reduzir os efeitos cardiotoxícos da ANT e iniciar um medicamento cardioprotetor.

A primeira abordagem é viabilizada pela diminuição da dose cumulativa do agente ($< 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina ou dose equivalente de análogos de ANT), utilizando-se infusão contínua e dando preferência às formas lipossomais do fármaco.²⁷ Também deve-se dar preferência a análogos de ANT menos cardiotoxícos, como epirrubina, idarrubina e mitoxantrona.

Na segunda abordagem, os medicamentos cardioprotetores são iniciados com o objetivo de reduzir a lesão miocárdica. Até o momento, apenas o dexrazoxano foi aprovado pela

Food and Drug Administration dos Estados Unidos para evitar a cardiotoxicidade da ANT em pacientes com câncer de mama metastático que receberam dosagem superior a 300 mg/m^2 de doxorubicina.²⁸ O dexrazoxano é um quelante de ferro que altera a configuração da topoisomerase 2β , prevenindo a interação da ANT e assim prevenindo seu efeito cardiotoxíco. Diversos ensaios mostraram redução de eventos cardiovasculares e da incidência de insuficiência cardíaca em pacientes com câncer de mama, e uma revisão sistemática e metanálise de estudos randomizados e não randomizados sobre a eficácia do dexrazoxano em pacientes com câncer de mama mostrou que o dexrazoxano reduziu o risco de insuficiência cardíaca (razão de risco: 0,19; intervalo de confiança de 95%: 0,09 a 0,40; $p < 0,001$) e eventos cardíacos (razão de risco: 0,36; intervalo de confiança de 95%: 0,27 a 0,49; $p < 0,001$) independentemente da exposição prévia a ANT. Além disso, a taxa de resposta oncológica parcial ou completa, a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão não foram afetadas pelo dexrazoxano.²⁹

Medicamentos cardiovasculares, como betabloqueadores, IECA e BRA, apresentaram resultados controversos e não são recomendados como rotina em pacientes em quimioterapia.³⁰ Pequenos estudos randomizados anteriores sugeriram que carvedilol³¹ e nebivolol³² podem proteger contra alterações da FEVE. Em um dos primeiros ensaios clínicos randomizados comparando placebo versus carvedilol em pacientes tratados com altas doses de quimioterapia com ANT, Kalay et al.³¹ encontraram maior redução da FEVE no grupo placebo (69% a 53%) do que no carvedilol (70% a 69%) ($p < 0,001$). Diferentemente, o ensaio PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer Therapy)³³ avaliou a cardioproteção com metoprolol e candesartana em 130 pacientes e mostrou benefício da candesartana, com diminuição menos pronunciada da FEVE em comparação ao grupo de metoprolol e placebo. Em 2021, o resultado de 2 anos do ensaio PRADA³⁴ também mostrou que o tratamento com candesartana foi associado a uma redução significativa no volume diastólico final do ventrículo esquerdo em comparação com o grupo sem candesartana ($p = 0,021$) e declínio atenuado no GLS ($p = 0,046$) em 2 anos, mas nenhuma diferença foi encontrada no grupo metoprolol, e não houve diferença nas troponinas cardíacas entre os grupos.

Cardinale et al. estudaram a cardioproteção com enalapril, um IECA amplamente utilizado no manejo da insuficiência cardíaca, com 114 pacientes que desenvolveram troponina positiva durante o tratamento com ANT em comparação ao placebo.³⁵ O grupo enalapril teve incidência significativamente menor de insuficiência cardíaca e disfunção ventricular assintomática. O mesmo autor avaliou 273 pacientes que receberam enalapril como prevenção primária em comparação com enalapril apenas em pacientes que desenvolveram troponina positiva durante a quimioterapia.³⁶ Não houve diferença entre os grupos, sugerindo que o uso de enalapril pode ser desencadeado pela elevação da troponina.

O maior estudo randomizado que avaliou carvedilol versus placebo em cardiotoxicidade, o ensaio CECY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy Induced Cardiotoxicity),³⁷

Artigo de Revisão

incluiu 200 pacientes com câncer de mama e uso de ANT, e não mostrou diferença na FEVE entre os dois grupos. Houve discreta diminuição do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no grupo carvedilol. No entanto, a taxa de eventos foi inferior à calculada (14,5% no grupo carvedilol e 13,5% no grupo placebo), o que pode ter interferido nos resultados. Vale observar que, neste estudo, os pacientes no braço de carvedilol apresentaram valores de troponina mais baixos do que no braço do placebo, levantando a possibilidade de proteção da cardiotoxicidade subclínica. A Tabela 2 mostra os principais estudos avaliando medicações cardioprotetoras na prevenção primária.

Quando iniciar os medicamentos cardioprotetores?

As diretrizes atuais preconizam a avaliação da cardiotoxicidade usando a medição da FEVE. Se, durante o tratamento, o paciente apresentar FEVE < 50%, devem ser iniciados medicamentos cardioprotetores.^{11,12} Se a FEVE cair abaixo de 40%, além de iniciar os medicamentos cardioprotetores, o tratamento antineoplásico deve ser suspenso temporariamente com base na discussão com o cardiologista e o oncologista (Figuras 5 e 6). No entanto, se o paciente apresentar redução de GLS (absoluta $\geq$ 5% ou relativa $\geq$ 15%) ou elevação de troponina, não há, até o

momento, recomendação formal para suspensão dos agentes quimioterápicos, podendo ser considerados medicamentos cardioprotetores.¹²

Conclusão

Com respeito à cardioproteção farmacológica, as evidências atuais sugerem que os medicamentos cardioprotetores em todos os pacientes sem estratificação não se traduzam em benefício clínico. No entanto, deve ser feito um esforço para identificar o dano miocárdico subclínico com a finalidade de reconhecer o subgrupo que pode se beneficiar de vigilância intensiva e medicamentos cardioprotetores. Biomarcadores mais sensíveis e reprodutíveis, como a troponina, devem ser estudados em associação com GLS para tratar precocemente a disfunção cardiovascular relacionada à quimioterapia e reduzir a morbimortalidade nessa população.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito and Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Avila MS, Belfort DSP, Wanderley Júnior MRB.

Tabela 2 – Resumo dos ensaios clínicos mais importantes sobre a prevenção primária da cardiotoxicidade

Estudo	Pacientes	Regime de quimioterapia	Medicamento cardioprotetor	Desfecho primário	Acompanhamento (meses)
Cardinale ³⁵ 2006	114	Epirrubicina Idarrubicina Daunorrubicina	Enalapril	Incidência de cardiotoxicidade Controle: 43% Enalapril: 0% p < 0,001	12
Kalay ³¹ 2006	50	Doxorrubicina Epirrubicina	Carvedilol	Alteração da FEVE pré/pós quimioterapia Placebo: 68,9%/52,3%; p < 0,001 Carvedilol: 70,5%/69,7%; p = 0,3	6
Georgakopoulos ³⁸ 2010	125	Doxorrubicina	Metoprolol Enalapril	Nenhuma alteração na FEVE	12
Bosch ³⁹ 2013	201	Idarrubicina Daunorrubicina	Carvedilol Enalapril	Alteração média na redução da FEVE (%) Controle: 3,1; p = 0,035 Enalapril + carvedilol: 0,17%; p = ns	6
Kaya ⁴⁰ 2013	45	Doxorrubicina Epirrubicina	Nebivolol	Alteração da FEVE pré/pós quimioterapia Placebo: 66,6%/57,5%; p = 0,001 Nebivolol: 65,6%/63,8%; p = 0,5	6
Gulati ³³ 2016	126	Epirrubicina	Metoprolol Candesartana	Alteração média na redução da FEVE (%) Placebo: 2,6 Candesartana: 0,8; p = 0,026 Metoprolol: 1,6%; p = ns	6
Pituskin ⁴¹ 2017	94	Trastuzumabe	Bisoprolol Perindopril	Nenhuma alteração na FEVE	12
Avila ³⁷ 2018	200	Doxorrubicina	Carvedilol	Nenhuma alteração na FEVE	6
Guglin ⁴² 2019	468	Trastuzumabe	Lisinopril Carvedilol	Taxa de cardiotoxicidade Placebo 47% versus lisinopril 37% versus carvedilol 31%	12

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.



Figura 5 – Algoritmo da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹³ para manejo da insuficiência cardíaca e disfunção ventricular induzidas por antraciclinas. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia.

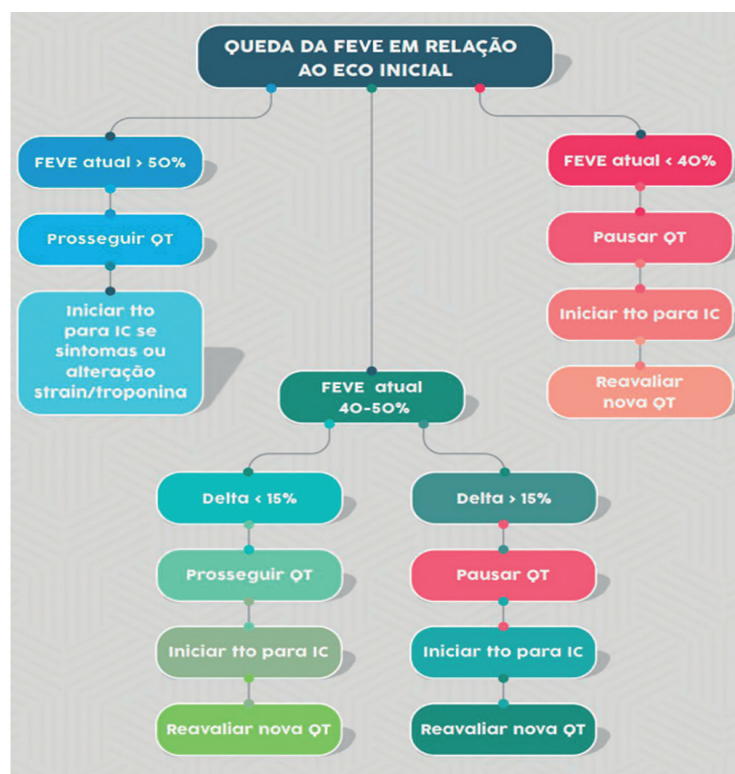


Figura 6 – Algoritmo da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹³ para manejo da insuficiência cardíaca e da disfunção ventricular induzidas por terapia anti-HER2. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; QT: quimioterapia.

Artigo de Revisão

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89. doi: 10.3322/caac.21349.
2. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002661. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661.
3. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular Disease Competes with Breast Cancer as the Leading Cause of Death for Older Females Diagnosed with Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Breast Cancer Res*. 2011;13(3):R64. doi: 10.1186/bcr2901.
4. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity. *Circ Heart Fail*. 2019;12(3):e005910. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005910.
5. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients During and After Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
6. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.095.
7. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
8. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, Li Z, Ness KK, Joshi VM, et al. Effect of Traditional Heart Failure Risk Factors on Myocardial Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1202-03. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.011.
9. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk Prediction Model for Heart Failure and Cardiomyopathy After Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472.
10. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging Cardiac Imaging Modalities for the Early Detection of Cardiotoxicity Due to Anticancer Therapies. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):487-495. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.004.
11. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of Cardiovascular Imaging in Cancer Patients Receiving Cardiotoxic Therapies: A Position Statement on Behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-24. doi: 10.1002/ehf.1957.
12. Dobson R, Ghosh AK, Ky B, Marwick T, Stout M, Harkness A, et al. BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):1-16. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.011.
13. Hajjar LA, Costa IBSDS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
14. Henri C, Heinonen T, Tardif JC. The Role of Biomarkers in Decreasing Risk of Cardiac Toxicity after Cancer Therapy. *Biomark Cancer*. 2016;8(Suppl 2):39-45. doi: 10.4137/BIC.S31798.
15. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1007-18. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952.
16. Katrukha IA, Katrukha AG. Myocardial Injury and the Release of Troponins I and T in the Blood of Patients. *Clin Chem*. 2021;67(1):124-30. doi: 10.1093/clinchem/hvaa281.
17. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
18. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left Ventricular Dysfunction Predicted by Early Troponin I Release After High-Dose Chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):517-22. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00748-8.
19. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial Injury Revealed by Plasma Troponin I in Breast Cancer Treated with High-Dose Chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002;13(5):710-5. doi: 10.1093/annonc/mdf170.
20. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma Levels of Natriuretic Peptides in Relation to Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity and Cardiac Function in Children with Cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(1):4-9. doi: 10.1002/mpo.1155.
21. Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, Kamal NM, Soliman AA, Esh AM. Biomarkers and Early Detection of Late Onset Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Children. *Hematology*. 2012;17(3):151-6. doi: 10.1179/102453312X13376952196412.
22. Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Pourier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM, et al. Myocardial 2D Strain Echocardiography and Cardiac Biomarkers in Children During and Shortly After Anthracycline Therapy for Acute lymphoblastic Leukaemia (ALL): A Prospective Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(6):562-9. doi: 10.1093/ehjci/jes217.
23. Mornoş C, Petrescu L. Early Detection of Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity: The Value of Considering Both Global Longitudinal Left Ventricular Strain and Twist. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):601-7. doi: 10.1139/cjpp-2012-0398.
24. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, Taksin AL, Baron N, Lambert J, et al. Assessment of Global Longitudinal Strain at Low-Dose Anthracycline-Based Chemotherapy, for the Prediction of Subsequent Cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):392-401. doi: 10.1093/ehjci/jew223.

25. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(4):392-401. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
26. Avila MS, Siqueira SRR, Ferreira SMA, Bocchi EA. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15(4):267-73. doi: 10.14797/mdcj-15-4-267.
27. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different Anthracycline Derivates for Reducing Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(5):CD005006. doi: 10.1002/14651858.CD005006.pub4.
28. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase IIbeta Mediated DNA Double-Strand Breaks: Implications in Doxorubicin Cardiotoxicity and Prevention by Dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67(18):8839-46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
29. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):68-79. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.003.
30. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed Under the Auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.
31. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective Effects of carvedilol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2258-62. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052.
32. Mohamed EA, Kassem HH. Protective Effect of Nebivolol on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Arch Med Sci*. 2018;14(6):1450-58. doi: 10.5114/aoms.2018.79008.
33. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): a 2 × 2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
34. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2 × 2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698.
35. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
36. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Multicenter Randomised Trial Comparing two Strategies for Guiding Prevention with Enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-37. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005.
37. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MRB Jr, Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
38. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective Effect of Metoprolol and Enalapril in Doxorubicin-Treated Lymphoma Patients: A Prospective, Parallel-Group, Randomized, Controlled Study with 36-Month Follow-Up. *Am J Hematol*. 2010;85(11):894-6. doi: 10.1002/ajh.21840.
39. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, Caralt TM, et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Malignant Hemopathies: The OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
40. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective Effects of Nebivolol Against Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: A Randomized Control Study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
41. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-77. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
42. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2859-2868. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495.



Tratamento Farmacológico do Paciente com Insuficiência Cardíaca Avançada: Recomendações e Desafios

Pharmacological Treatment in Patients with Advanced Heart Failure: Recommendations and Challenges

Fernanda Scussel¹ 

Santa Casa de Misericórdia de Curitiba,¹ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca é uma condição altamente prevalente, e uma série de novas terapêuticas vêm surgindo nos últimos anos, melhorando a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, concomitante a uma maior complexidade do seu manejo. Em se tratando de pacientes com insuficiência cardíaca avançada, ou seja, com sintomas limitantes persistentes e internações recorrentes, a condução dos casos costuma ser ainda mais desafiadora, pois além de muitas vezes apresentarem características que os excluíam da maioria dos estudos clínicos, apresentam uma série de dificuldades para a otimização das terapias, principalmente por hipotensão sintomática e disfunção renal, mas também por dificuldade de aderência à crescente lista de medicamentos, custos elevados, e baixa compreensão da sua própria doença. O conceito em voga atualmente é de que a otimização terapêutica, incluindo as 4 drogas fundamentais no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina/inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina, betabloqueadores, antagonistas do receptor da aldosterona e inibidores do cotransportador sódio-glicose 2) seja realizado de maneira rápida, em até 4 semanas após o diagnóstico ou internação por descompensação, caso o paciente não estivesse em uso das 4 classes. Este pode ser um objetivo um pouco “ousado” quando se trata de pacientes em estágios mais avançados. Nesses casos algumas estratégias podem ajudar para que se atinja o melhor tratamento possível tolerado, com bom controle de sintomas e melhora da sobrevida. Além disso, a intolerância ao tratamento clínico é também um marcador de doença avançada por si só e deve motivar o referenciamento para centros especializados em insuficiência cardíaca avançada sempre que possível.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição altamente prevalente, para a qual uma série de tratamentos

farmacológicos e dispositivos têm sido desenvolvidos, com melhora importante na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes. A despeito disso, uma parcela dos pacientes segue o curso natural da doença, atingindo estágios mais avançados, definido por estágio D.¹ E, mesmo os pacientes que inicialmente beneficiam-se das terapias disponíveis podem em algum momento progredir para a forma avançada.

As definições de IC avançada são diversas, de acordo com a fonte analisada, mas todas convergem na questão de sintomas graves persistentes (classe funcional da New York Heart Association [NYHA CF] III a IV) e internações repetidas, a despeito de terapia otimizada máxima tolerada.²⁻⁵ É necessário ressaltar que o conceito de IC avançada vai além da presença de disfunção ventricular esquerda, uma vez que pacientes com fração de ejeção (FE) preservada também podem ser caracterizados como tal, bem como cardiopatias congênitas, doenças valvares graves sem possibilidade de intervenção e disfunção isolada de ventrículo direito.³ Entretanto, as opções terapêuticas discutidas no texto a seguir aplicam-se aos pacientes com FE reduzida. Outro ponto de convergência na maioria dos documentos que tratam de IC avançada é a questão da intolerância à otimização terapêutica máxima, geralmente por hipotensão sintomática e disfunção renal, com ou sem hipercalemia. Ademais, outras questões frequentemente presentes nesse grupo de pacientes também dificultam a otimização clínica, como sugerem as diretrizes,^{3,6-8} como por exemplo idade avançada, comorbidades associadas e polifarmácia, com consequente dificuldade de aderência, além do crescente custo.

O objetivo desta revisão é trazer dados de evidências sobre o tratamento farmacológico nesse grupo específico de pacientes, bem como seus desafios na prática clínica diária.

Tratamento farmacológico clássico

De maneira geral, pacientes com características de doença mais avançada acabam sub-representados na maioria dos estudos clínicos. No estudo PARADIGM-HF, que randomizou mais de 8 mil pacientes com FE < 40% (mudado posteriormente para $\leq 35\%$) para receberem sacubitril/valsartana (S/V) ou enalapril, e que mostrou redução importante em mortalidade por todas as causas, mortes por causa cardiovascular e hospitalização por IC, além de redução de morte súbita, menos de 1% dos pacientes foram categorizados como NYHA CF IV.⁹ Aproximadamente 20% dos pacientes triados para o período de *run-in* (4 a 6 semanas para testar a tolerância ao

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Tratamento Farmacológico.

Correspondência: Fernanda Scussel •

Rua Nunes Machado, 471, apto 1402. CEP 80250-000, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: ferscussel@gmail.com

Artigo recebido em 29/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 25/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220021>

medicamento) não puderam ser incluídos por intolerância à dose alvo da medicação, por hipotensão ou piora da função renal. No PIONEER, que avaliou o uso de S/V em pacientes com IC descompensada, apenas 9% eram NYHA CF IV.¹⁰

O estudo LIFE foi desenvolvido para tentar preencher essa lacuna em relação ao uso de S/V em pacientes com IC avançada (definido por FE $\leq$ 35%, NYHA CF IV, BNP $\geq$ 250 pg/mL ou NT-proBNP $\geq$ 800 pg/mL e $\geq$ 1 achado(s) objetivo(s) de doença avançada).¹¹ Os pacientes foram randomizados para receberem S/V ou valsartana isoladamente, após um período de *run-in* de 7 dias para avaliar tolerância à dose inicial de S/V de 24/26 mg duas vezes ao dia. O desfecho primário incluía a mudança proporcional no NT-proBNP em 24 semanas, avaliada pela área sob a curva. Os desfechos secundários incluíam mortalidade cardiovascular, hospitalização por IC, hipotensão e outros marcadores de tolerância ao medicamento. O estudo precisou ser interrompido precocemente por conta da pandemia de COVID-19, e a análise dos resultados foi realizada com os 335 pacientes incluídos até o momento da interrupção (objetivo inicial eram 400 pacientes). Não houve diferença entre os grupos em nenhum dos desfechos avaliados, e a dose atingida da medicação foi $<$ 50% da dose alvo para ambos os grupos. Apesar das limitações do estudo, pode-se começar a entender que esse grupo de pacientes tem de fato suas peculiaridades em relação ao manejo, não devendo ser tratados da mesma maneira que pacientes em estágios mais iniciais. A intolerância ao tratamento clínico deve motivar o referenciamento para centros especializados em IC avançada, para avaliar a indicação de outras terapias (não farmacológicas).

Dentre os estudos avaliando os efeitos dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) em pacientes com IC e FE reduzida, com ou sem diabetes tipo 2, menos de 1% dos pacientes no DAPA-HF¹² eram em NYHA CF IV. Comparado a este, pacientes incluídos no EMPEROR-REDUCED¹³ apresentavam menor FE, maiores níveis de NT-proBNP e taxa de filtração glomerular (TFG) menor, refletindo uma população de maior gravidade. Metanálise que incluiu os dois estudos mostrou redução de 13% em mortalidade por todas as causas, de 14% em mortalidade cardiovascular, além de importante redução em hospitalizações por IC, já demonstrada pelos dois estudos individualmente. No entanto, em análise de subgrupos, o efeito mostrou-se atenuado, embora ainda significativo, em pacientes em NYHA CF III a IV.¹⁴ Por serem medicações com efeitos modestos na pressão arterial, além de excelente perfil de segurança, costumam ser bem toleradas mesmo por pacientes mais limítrofes. O uso inicial dessas medicações tem sido proposto, juntamente com o betabloqueador, como primeira etapa nos pacientes virgens de tratamento, ou que tiveram o tratamento suspenso por uma descompensação mais grave, pois graças ao seu efeito natriurético, pode ajudar a contrabalancear os sintomas de piora clínica que podem surgir no início da terapia com betabloqueador.¹⁵

Para os tratamentos mais antigos para IC, dispomos de alguns estudos que incluíam pacientes ambulatoriais em estágios mais avançados,¹⁶⁻²⁰ mostrando resultados

consistentes de benefício. O estudo COPENICUS¹⁷ foi o maior estudo que avaliou pacientes com NYHA CF III a IV e FE $<$ 25%, com redução expressiva em mortes e hospitalização por IC, além de boa tolerância dos pacientes ao medicamento. Metanálise de estudos randomizados avaliando efeito dos betabloqueadores em pacientes em NYHA CF IV reiterou esse conceito.²¹

Apesar disso, ainda existe receio em relação à utilização de betabloqueadores, principalmente nas doses preconizadas, em pacientes com doença mais avançada. Um estudo não randomizado que avaliou o uso de carvedilol em pacientes NYHA CF IV mostrou que, a despeito de serem pacientes mais propensos a apresentarem piora da IC logo após o início da medicação, a maioria consegue seguir com a terapia após período inicial de ajustes, além de apresentarem maior magnitude de melhora sintomática após 3 meses de tratamento.^{22,23} Hipotensão e hiponatremia, condições que refletem pacientes mais graves, e, possivelmente, mais congestos, são preditores de piora da IC após início do carvedilol.^{22,23} A ideia é que pacientes em estágios mais avançados exigem um seguimento mais de perto quando do início de betabloqueadores, muitas vezes com necessidade de aumento temporário na dose dos diuréticos, mas toleram bem e beneficiam-se ainda mais da terapia. Antes do início ou progressão da dose do betabloqueador, os pacientes devem estar minimamente compensados, a fim de tolerar a discreta, porém relevante nesses casos, elevação das pressões de enchimento e redução no débito cardíaco.

Os antagonistas do receptor da aldosterona são uma das classes mais subutilizadas nos pacientes com IC e FE reduzida,²⁴⁻²⁷ apesar da redução de 15% a 30% em mortalidade e de até 40% em reinternação nos principais estudos.^{19,28,29} As principais ressalvas são em relação à piora de função renal e hipercalemia e, eventualmente, à hipotensão. Para esta última questão, um interessante estudo analisou retrospectivamente os pacientes incluídos no RALES e EPHESUS (4.396 pacientes no total), subdivididos de acordo com a pressão arterial sistólica inicial ($\leq$ 105, $>$ 105 e $\leq$ 115, $>$ 115 e $\leq$ 125, $>$ 125 e $\leq$ 135, e $>$ 135 mmHg) e mostrou ausência de redução significativa da pressão arterial entre o medicamento e placebo, em contraste com o que ocorre no tratamento de pacientes hipertensos.³⁰ Além disso, o benefício de redução relativa na mortalidade mostrou-se consistente em todos os subgrupos analisados. Levando-se em conta que os pacientes com pressão arterial sistólica $\leq$ 105 mmHg eram pacientes mais graves por várias características analisadas, são eles que se beneficiam ainda mais com o tratamento proposto. A preocupação com uma possível piora na função renal e hipercalemia é justificada, porém atualmente dispomos de algumas estratégias para minimizar esses efeitos, como será descrito posteriormente.

Em pacientes com sintomas refratários, pode-se considerar também a utilização de digoxina, especialmente como adjuvante no controle de frequência cardíaca nos casos de fibrilação atrial, atentando-se apenas para o risco de toxicidade, principalmente em mulheres, pacientes com baixo peso e na presença de disfunção renal.^{31,32} A terapia

Artigo de Revisão

deve idealmente ser ajustada conforme dosagem de nível sérico da droga. Dados de coortes mais contemporâneas de pacientes com IC são conflitantes em relação ao benefício e à segurança da utilização de digoxina, especialmente quando em ritmo sinusal.^{31,33} A descontinuação da digoxina em pacientes internados por IC, mesmo sob tratamento otimizado com outras terapias, parece estar associada a maiores taxas de re-hospitalização.³⁴

O estudo que avaliou os efeitos da ivabradina em pacientes com IC e FE reduzida não incluiu pacientes em NYHA CF IV.³⁵ No entanto, a droga parece interessante para o perfil de pacientes mais avançados em determinados contextos, uma vez que reduz a frequência cardíaca, sem efeito inotrópico negativo.³⁶ Uma subanálise do estudo SHIFT utilizando avaliação ecocardiográfica mostrou um aumento no volume sistólico, ao melhorar o acoplamento ventrículo-arterial com a redução de frequência cardíaca.³⁷ Postula-se que a ivabradina possa ser útil em pacientes com taquicardia sinusal induzida pelo uso de inotrópicos, em especial pela dobutamina.³⁸ A taquicardia sinusal costuma ser um mecanismo compensatório, na tentativa de manutenção de um débito cardíaco minimamente adequado. No entanto, a relação fisiológica direta entre o aumento da frequência cardíaca e o aumento da contratilidade miocárdica, observada em corações normais, perde-se quando há disfunção miocárdica, condição em que passa a ocorrer uma redução paradoxal na força de contração com frequências mais elevadas.³⁹ Nesse sentido, a ivabradina poderia contribuir para mitigar uma taquicardia excessiva em um paciente em uso de inotrópico, controlando a frequência cardíaca sem causar inotropismo negativo e potencialmente melhorando a hemodinâmica. Essa hipótese foi testada apenas em estudos animais e pequenos estudos em pacientes com IC, avaliando efeitos hemodinâmicos de curto prazo e os dados não podem ser extrapolados para a prática clínica.^{40,41} Formalmente, a indicação de uso de ivabradina em pacientes com IC avançada é a mesma utilizada para os demais perfis de pacientes com IC e FE reduzida.

Diante das diversas opções terapêuticas com comprovado impacto positivo na IC com FE reduzida, e levando-se em consideração que o benefício de cada uma das drogas é independente da presença das outras e que os mecanismos de atuação são complementares, a melhor estratégia parece ser a individualização.⁴² Os pacientes apresentam-se com diferentes fenótipos, que refletem diferentes necessidades, e definir a estratégia farmacológica de maneira mais personalizada, mantendo o objetivo de incluir todas as classes fundamentais (inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina/inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina [IECA/BRA/ARNI], betabloqueadores, antagonistas da aldosterona e inibidores SGLT2), parece ser um método adequado.

Novos tratamentos farmacológicos

O omecantiv mecarbil é uma medicação mais recente que vem sendo testada na IC. Ele atua como um ligante específico da miosina cardíaca, otimizando a interação actina-miosina no músculo cardíaco, promovendo melhora da contratilidade (chamado efeito “miotrópico”). Ao contrário de outras medicações que aumentam a contratilidade miocárdica, o

omecantiv não aumenta o influxo de cálcio para o miócito, reduzindo consideravelmente o risco de arritmias e isquemia miocárdica. Estudos farmacocinéticos iniciais mostraram aumento do tempo de ejeção ventricular e do volume sistólico, além de redução nos volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo.⁴³

O primeiro estudo avaliando desfechos clínicos do omecantiv mecarbil na IC foi o GALACTIC-HF, que randomizou mais de 8 mil pacientes entre 18 e 85 anos de idade, NYHA CF II a IV (embora apenas 124 pacientes NYHA CF IV em cada grupo), com FE < 35%, internados, ou com hospitalização no último ano, para receberem placebo ou omecantiv, com dose guiada pela dosagem de nível sérico. Foram excluídos pacientes em uso de inotrópico, com pressão arterial sistólica < 85 mmHg e com TFG < 20 mL/min/1,73 m². O desfecho primário incluía tempo até o primeiro evento relacionado a IC (internação, visita urgente ao serviço de emergência ou ambulatorial) ou morte por causas cardiovasculares. Houve redução de 8% no desfecho primário (*hazard ratio* 0,92, intervalo de confiança de 95% 0,86 a 0,99; *p* = 0,03), sem redução na mortalidade cardiovascular. Não houve diferença no número de eventos adversos entre os grupos. Hipotensão, piora de função renal ou hipercalemia também não ocorreram.⁴⁴

Foi realizada análise de subgrupos de acordo com a FE (divididos em quartis: FE ≤ 22%, FE de 23% a 28%, FE de 29% a 32%, e FE ≥ 33%), análise esta já pré-especificada no desenho do estudo inicial. A taxa de eventos do desfecho primário foi significativamente maior (até 80% maior) no quartil com a menor FE, comparada com a maior FE, e o benefício da terapia foi significativamente maior em pacientes com FE ≤ 28% (*hazard ratio* 0,84; intervalo de confiança de 95%: 0,77 a 0,92; *p* = 0,0003), quando comparado com FE > 28% (*hazard ratio* 1,04; intervalo de confiança de 95%: 0,94 a 1,16; *p* = 0,45), sendo essa diferença motivada pela redução de hospitalizações e não por mortalidade cardiovascular.⁴⁵ Apesar da queda observada nos níveis de peptídeos natriuréticos, não houve melhora sintomática (avaliada pelo *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*).

Com esses dados, é possível especular sobre a potencial utilização dessa medicação em pacientes com IC avançada, tendo em vista o racional fisiopatológico sobre o seu funcionamento, as evidências de maior benefício em subgrupos com maior disfunção ventricular e a ausência de efeitos colaterais comuns a esse grupo de pacientes, como hipotensão e disfunção renal, mas mais estudos serão necessários para firmar essas conclusões.

O vericiguat é uma molécula que atua estimulando o monofosfato cíclico de guanosina solúvel através de um mecanismo que independe do óxido nítrico, mas também aumenta a sensibilidade do monofosfato cíclico de guanosina ao óxido nítrico endógeno, estabilizando a ligação do óxido nítrico com o seu receptor, por fim melhorando a função miocárdica e exercendo efeito vasodilatador. A medicação foi aprovada pelo Food and Drug Administration dos Estados Unidos em janeiro de 2021, após resultados favoráveis do estudo VICTORIA,⁴⁶ que randomizou pacientes com FE < 45%, NYHA CF II a IV e elevação de peptídeos natriuréticos (NT-proBNP > 1000 pg/mL ou > 1600 pg/mL se em ritmo de fibrilação atrial), com piora recente (internação nos últimos

6 meses ou em uso de diureticoterapia parenteral em regime ambulatorial) para receberem placebo ou vericiguat, na dose alvo de 10 mg/dia. Foram excluídos pacientes com pressão arterial sistólica < 100 mmHg ou que estivessem recebendo inotrópicos. Um dado interessante é que o recrutamento de pacientes ocorreu de maneira mais rápida do que o esperado, e o número de eventos do desfecho primário também foi maior do que o inicialmente calculado, representando assim uma população mais grave. Houve redução significativa no desfecho de re-hospitalização por IC no seguimento médio de 10 meses. Hipotensão sintomática foi mais frequente nos pacientes em uso da droga, mas sem diferença significativa com o grupo placebo. Anemia foi um evento adverso mais comum nos pacientes recebendo vericiguat, e o mecanismo dessa alteração ainda não é bem elucidado. Análise de subgrupos de acordo com os níveis de NT-proBNP (divididos em quartis) mostrou ausência de benefício no quartil com dosagens mais elevadas (> 5314 pg/mL), possivelmente refletindo uma população com doença muito avançada, com indicação de outras terapias que não farmacológicas, ou mesmo cuidados paliativos. O vericiguat entrou como indicação IIb na diretriz europeia de IC de 2021, para pacientes com IC com FE reduzida, NYHA CF II a IV, com piora da IC a despeito de tratamento com betabloqueador, IECA/BRA ou ARNI e antagonista da aldosterona.⁷

Disfunção renal e hipercalemia no paciente com IC avançada

A presença de disfunção renal em um paciente com IC é um marcador de maior morbi-mortalidade, bem como de doença avançada, quando se considera que a perda de função renal é secundária às alterações hemodinâmicas impostas pela IC, e apesar disso, são pacientes que sabidamente recebem com menor frequência as terapias classicamente indicadas para essa condição.^{47,48} principalmente antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁴⁹ Ademais, pacientes com doença renal crônica apresentam risco aumentado de desenvolverem IC, independente da presença de doença arterial coronária.⁵⁰ Em se tratando de doença renal crônica mais avançada (grau 3 ou 4), também são pacientes extremamente sub-representados nos estudos clínicos. Dados de benefício e segurança na utilização de IECA/BRA nesses casos advém na sua maioria de estudos observacionais. De maneira geral, a utilização de IECA/BRA pode piorar a função renal, especialmente em curto prazo, e isso carrega consigo um pior prognóstico, no entanto o benefício da terapia com IECA/BRA se mantém, podendo ser inclusive ainda maior.⁵¹ Em pacientes que inicialmente apresentem doença renal crônica (TFG $\leq$ 30 mL/min/m² ou creatinina > 2,5 mg/dL), o benefício da utilização dessa classe de medicamentos, quando tolerados, se mantém.⁵² Assim, a presença de disfunção renal não deve excluir o paciente da tentativa de utilização de IECA/BRA e, mais recentemente ARNIs, uma vez que, sendo pacientes de maior risco de eventos, tendem a beneficiar-se mais dos tratamentos, mesmo que em baixas doses, aquém daquelas definidas como doses alvo pelos estudos clássicos, com a condição de serem seguidos mais de perto, com reavaliações clínicas e laboratoriais mais frequentes.

Sobre as terapias mais recentes, análise subsequente do estudo PARADIGM mostrou que a redução na TFG foi menor

no grupo S/V em comparação aos pacientes que receberam enalapril, independente da função renal inicial e a despeito do aumento na relação albumina/creatinina na urina promovida pelo S/V.⁵³ Esse aumento mostrou-se leve e estabilizou-se após algumas semanas de tratamento. Vale a pena ressaltar que o estudo excluiu pacientes com TFG < 30 mL/min/1,73 m².

Os inibidores SGLT2 também se mostraram bastante favoráveis nesse cenário, com resultados de menor progressão da disfunção renal no uso a longo prazo,^{54,55} além de menor risco de hipercalemia quando usado conjuntamente com antagonistas da aldosterona.⁵⁶

Já para os antagonistas dos receptores da aldosterona, as recomendações quando há disfunção renal costumam ser mais conservadoras, contra-indicando o uso quando a creatinina for > 2 mg/dL em mulheres ou > 2,5 mg/dL em homens, devido ao maior risco de piora na função renal e hipercalemia, sem uma contrapartida de benefício claro.⁵⁷ Uma vez que o paciente já esteja em uso do antagonista da aldosterona e evolua com disfunção renal mais importante (TFG $\leq$ 30 mL/min/1,73 m²), a medicação não deve ser suspensa de rotina e cada caso pode ser individualizado.⁵⁸

A hipercalemia é outro desafio frequente durante o manejo de pacientes com IC, especialmente naqueles com algum grau de comprometimento da função renal, e está associada a piores desfechos, principalmente pela menor utilização de terapias que bloqueiam o sistema renina angiotensina aldosterona.⁵⁹⁻⁶¹ A não suspensão de rotina dessas terapias quando há hipercalemia leve é proposta por Ferreira et al.⁶² em uma revisão recente, onde um algoritmo para o manejo desses pacientes foi proposto, a fim de minimizar a subutilização de terapias que comprovadamente melhoram o prognóstico. O risco de hipercalemia associada à utilização concomitante de antagonistas da aldosterona é menor quando com S/V quando comparada ao enalapril,⁶³ sendo essa uma das estratégias propostas, caso o paciente ainda não esteja em uso de ARNI. O risco de hipercalemia também é menor quando um inibidor de SGLT2 é associado ao tratamento.⁵⁶

Outra possibilidade é a utilização de quelantes de potássio. O uso do patiromer (ligante de potássio) foi testado em pacientes com IC, mostrando ser efetivo para esse objetivo,⁶⁴ e está aprovado para manejo de hipercalemia secundária ao uso de bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona nos Estados Unidos e Europa, mas ainda indisponível no Brasil. Não há dados de eficácia e segurança com o poliestirenosulfonato de cálcio nesse contexto. Estudos estão em andamento com o objetivo de avaliar se a utilização de quelantes, com consequente aumento na utilização de bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona, melhoram desfechos em pacientes com IC.

Hipotensão e dificuldade de progressão das doses

A otimização da terapia e o manejo de sintomas em pacientes com doença mais avançada podem ser bastante desafiadores. Uma das questões mais limitantes nesse sentido é a hipotensão sintomática. Quando isso ocorre, é importante avaliar a possibilidade de hipovolemia, com eventual necessidade de redução no uso de diuréticos⁶⁵ e revisar com cuidado todas as medicações em uso para checar se há alguma não

Artigo de Revisão

relacionada ao tratamento da IC que possa estar contribuindo para a hipotensão, como bloqueadores dos canais de cálcio e medicações para hiperplasia prostática benigna, entre outras. O fracionamento da administração das medicações ao longo do dia, evitando a ingestão simultânea de IECA/BRA/ARNI com betabloqueadores também pode ser útil. Pode-se priorizar betabloqueadores sem efeito alfa adrenérgico (metoprolol e bisoprolol) e, portanto, com menor potencial de causar hipotensão.

A intolerância ao uso de IECA/BRA por limitação circulatória (hipotensão sintomática) ou renal (piora significativa da função renal) é um importante marcador de gravidade e de elevado risco de morte, necessidade de suporte circulatório mecânico ou transplante cardíaco em 6 meses.⁶⁶ Desse modo, são pacientes que devem idealmente ser referenciados para avaliação especializada.

O início da terapia com betabloqueador em pacientes mais avançados, apesar de seguro, quando a doença está minimamente compensada, pode ser mais difícil de tolerar para o paciente, pois é frequente que ele experimente uma sensação de “piora clínica”, com fadiga, cansaço e sonolência. Nesses casos, é interessante que o paciente seja advertido dessa possível sensação de piora e que, com a persistência do uso, tende a melhorar. Enquanto pacientes mais estáveis podem ter a medicação titulada a cada 7 dias, em pacientes com IC avançada pode ser prudente um intervalo maior entre os incrementos na dose do betabloqueador.⁶⁷

A intolerância ao betabloqueador não é um efeito de classe, logo, é válido tentar mais de uma opção antes de definir o paciente como intolerante à droga.⁶⁸

Os benefícios das terapias farmacológicas fundamentais (IECA/BRA/ARNI, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona) são evidentes e significativos, mesmo quando em baixas doses, e são vistos a curto prazo – em média 30 dias.⁶⁹⁻⁷³ Assim, a associação das terapias, mesmo em doses abaixo das tidas como doses alvo, é uma estratégia superior para redução de desfechos no paciente com IC,⁷⁴ e frequentemente acaba sendo utilizada em pacientes com doença mais grave. O conceito de que a utilização de baixa dose é melhor do que a não utilização do medicamento deve sempre ser levada em conta quando estamos frente a um paciente mais grave, que não tolera progressão.⁷⁵

Reconsiderando objetivos terapêuticos na insuficiência cardíaca avançada

Tendo em vista a escassez de dados de qualidade em relação ao real benefício das terapias classicamente recomendadas para IC com FE reduzida no subgrupo de pacientes com doença avançada, muito da prática diária acaba sendo baseada na experiência pessoal de profissionais que habitualmente tratam desses pacientes.

Via de regra, os tratamentos instituídos têm o objetivo de reduzir a progressão da doença e aumentar a sobrevida, mas em se tratando de pacientes em estágios mais avançados, muitas vezes a melhora dos sintomas e de qualidade de vida deve passar a ser um dos objetivos perseguidos, uma vez que a grande maioria acabará não sendo elegível ou não terá

acesso a terapias avançadas, como o transplante cardíaco ou dispositivos de assistência circulatória.

Na maioria das vezes a alteração hemodinâmica que gera sintomas limitantes é o aumento nas pressões de enchimento em repouso, causada por hipervolemia. Quando há congestão sistêmica, sintomas gastrointestinais como inapetência, desconforto abdominal e sensação de saciedade precoce podem predominar. Uma boa parte dos pacientes referenciados com sintomas refratários pode melhorar com um adequado ajuste da volemia, que pode ser difícil de avaliar, especialmente nos pacientes crônicos.⁷⁶ Em alguns casos, além da otimização na dose e eventual associação de diuréticos, o uso de nitratos pode ser tanto benéfico como sintomático.⁷⁷

A congestão refratária, com resistência aos diuréticos, é um cenário comumente encontrado em pacientes com doença avançada, e necessita de uma abordagem direcionada e específica para esse fim, que não faz parte do escopo desta revisão.

Por fim, é importante que pacientes com IC avançada sejam abordados a respeito das expectativas em relação ao tratamento. Em alguns casos o controle de sintomas passa a ser prioridade, em detrimento de prolongamento da sobrevida, e o tratamento farmacológico deve ser guiado priorizando esse objetivo.

Conclusão

Pacientes com IC avançada apresentam diversas particularidades no manejo e otimização farmacológica, com crescente complexidade. É um grupo de pacientes que deve crescer progressivamente, com o aumento da sobrevida proporcionado pelas terapias disponíveis atuais. Sendo assim, é providencial que haja mais estudos voltados para esse perfil de pacientes, bem como uma maior representatividade nos ensaios clínicos. A dificuldade de manejo farmacológico deve motivar o referenciamento para centros especializados, pois é um marcador de pior prognóstico.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Scuscel F

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017;23(8):628-51. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
2. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart Failure: A Position Statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35. doi: 10.1002/ehf.1236.
3. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
4. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):523-36. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014.
5. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) Heart Failure: A Statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail.* 2015;21(6):519-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.013.
6. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
8. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
10. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
11. Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Ambrosy AP, et al. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of the LIFE Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):789-99. doi: 10.1016/j.jchf.2020.05.005.
12. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A Trial to Evaluate the Effect of the sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):665-75. doi: 10.1002/ehf.1432.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143(4):326-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
14. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
15. McMurray JJV, Packer M. How Should we Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation.* 2021;143(9):875-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926.
16. 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(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
17. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
18. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
20. Cohn JN, Tam SW, Anand IS, Taylor AL, Sabolinski ML, Worcel M, et al. Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in a Fixed-Dose Combination Produces Further Regression of Left Ventricular Remodeling in a Well-Treated Black Population with Heart Failure: Results from A-HeFT. *J Card Fail.* 2007;13(5):331-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.001.
21. Whorlow SL, Krum H. Meta-Analysis of Effect of Beta-Blocker Therapy on Mortality in Patients with New York Heart Association Class IV Chronic Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2000;86(8):886-9. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01114-0.
22. Macdonald PS, Keogh AM, Abouyoun CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ. Tolerability and Efficacy of Carvedilol in Patients with New York Heart Association Class IV Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(4):924-31. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00680-9.
23. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Long-Term Efficacy of Carvedilol in Patients with Severe Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1995;92(6):1499-506. doi: 10.1161/01.cir.92.6.1499.
24. Albert NM, Yancy CW, Liang L, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Use of Aldosterone Antagonists in Heart Failure. *JAMA.* 2009;302(15):1658-65. doi: 10.1001/jama.2009.1493.
25. Lachaine J, Beauchemin C, Ramos E. Use, Tolerability and Compliance of Spironolactone in the Treatment of Heart Failure. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:4. doi: 10.1186/1472-6904-11-4.
26. Margolis J, Gerber RA, Roberts C, Gheorghiadu M. Adherence to Aldosterone-Blocking Agents in Patients with Heart Failure. *Am J Ther.* 2010;17(5):446-54. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ea3213.
27. Samuel JL, Delcayre C. Heart failure: Aldosterone Antagonists are Underused by Clinicians. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(3):125-7. doi: 10.1038/nrcardio.2009.244.
28. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
29. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87. doi: 10.1023/a:1011119003788.
30. Serenelli M, Jackson A, Dewan P, Jhund PS, Petrie MC, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, Blood Pressure, and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):188-98. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.011.

Artigo de Revisão

31. Kapelios CJ, Lund LH, Benson L, Dahlström U, Rosano GMC, Hauptman PJ, et al. Digoxin use in Contemporary Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;pva079. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab079.
32. Hollenberg SM, Stevenson LW, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(15):1966-2011. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.001.
33. Zhou J, Cao J, Jin X, Zhou J, Chen Z, Xu D, et al. Digoxin is Associated with Worse Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):138-46. doi: 10.1002/ehf2.12539.
34. Malik A, Masson R, Singh S, Wu WC, Packer M, Pitt B, et al. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients With Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(5):617-27. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.064.
35. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and Outcomes in chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-Controlled Study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
36. Pereira-Barretto AC. Cardiac and Hemodynamic Benefits: Mode of Action of Ivabradine in Heart Failure. *Adv Ther*. 2015;32(10):906-19. doi: 10.1007/s12325-015-0257-6.
37. Reil JC, Tardif JC, Ford I, Lloyd SM, O'Meara E, Komajda M, et al. Selective Heart Rate Reduction with Ivabradine Unloads the Left Ventricle in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):1977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.027.
38. Elzeneini M, Aranda JM Jr, Al-Ani M, Ahmed MM, Parker AM, Vilario JR. Hemodynamic Effects of Ivabradine use in Combination with Intravenous Inotropic Therapy in Advanced Heart Failure. *Heart Fail Rev*. 2021;26(2):355-61. doi: 10.1007/s10741-020-10029-x.
39. Pieske B, Maier LS, Piacentino V 3rd, Weisser J, Hasenfuss G, Houser S. Rate Dependence of [Na⁺]_i and Contractility in Nonfailing and failing Human Myocardium. *Circulation*. 2002;106(4):447-53. doi: 10.1161/01.cir.0000023042.50192.f4.
40. Cavusoglu Y, Mert U, Nadir A, Mutlu F, Morrad B, Ulus T. Ivabradine Treatment Prevents Dobutamine-Induced Increase in Heart Rate in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiovasc Med*. 2015;16(9):603-9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000033.
41. Gallet R, Ternacle J, Damy T, Guendouz S, Bremont C, Seemann A, et al. Hemodynamic Effects of Ivabradine in Addition to Dobutamine in Patients with Severe Systolic Dysfunction. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):450-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.093.
42. Rosano GMC, Allen LA, Abidin A, Lindendorf J, O'Meara E, Lam CSP, et al. Drug Layering in Heart Failure: Phenotype-Guided Initiation. *JACC Heart Fail*. 2021;9(11):775-83. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.011.
43. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF Jr, Cleland JG, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): A Phase 2, Pharmacokinetic, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2016;388(10062):2895-903. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32049-9.
44. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
45. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):97-108. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.065.
46. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
47. Dounaevskaia V, Yan AT, Charytan D, dimeglio L, Leong-Poi H, Al-Hesayen A, Goldstein MB, Wald R. The Management of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *J Nephrol*. 2011;24(1):41-9. doi: 10.5301/jn.2010.1871.
48. Berger AK, Duval S, Manske C, Vazquez G, Barber C, Miller L, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients with Congestive Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Am Heart J*. 2007;153(6):1064-73. doi: 10.1016/j.ahj.2007.03.017.
49. Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, et al. Influence of Renal Function on the use of Guideline-Recommended Therapies for Patients with Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1140-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.016.
50. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1307-15. doi: 10.1681/ASN.2006101159.
51. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening Renal Function During Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Initiation and Long-Term Outcomes in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):41-8. doi: 10.1002/ehf.13.
52. Edner M, Benson L, Dahlström U, Lund LH. Association Between Renin-Angiotensin System Antagonist use and Mortality in Heart Failure with Severe Renal Insufficiency: A Prospective Propensity Score-Matched Cohort Study. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2318-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehv268.
53. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):489-98. doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
54. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143(4):310-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
55. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298-309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
56. Kristensen SL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Demets DL, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin Reduces the Risk of Hyperkalaemia in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis DAPA-HF. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.0939. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.0939.
57. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*. 2013;3(1):1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73.
59. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreich N, Knispel J. Evaluation of the Treatment Gap Between Clinical Guidelines and the Utilization of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21(11 Suppl):212-20.
60. Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Potassium and the Use of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Data from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):923-30. doi: 10.1002/ehf.1079.
61. Lund LH, Pitt B. Is hyperkalaemia in Heart Failure a Risk Factor or a Risk Marker? Implications for Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Use. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):931-2. doi: 10.1002/ehf.1175.
62. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, Pitt B, Anker SD, Kosiborod M, et al. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2836-50. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.021.

63. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(1):79-85. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4733.
64. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of RLY5016, a Polymeric Potassium Binder, in a Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Patients with Chronic Heart Failure (the PEARL-HF) Trial. *Eur Heart J.* 2011;32(7):820-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq502.
65. Pharithi RB, Ferre-Vallverdu M, Maisel AS, O'Connell E, Walshe M, Sweeney C, et al. Sacubitril-Valsartan in a Routine Community Population: Attention to Volume Status Critical to Achieving Target Dose. *ESC Heart Fail.* 2020;7(1):158-66. doi: 10.1002/ehf2.12547.
66. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, Nohria A, Lewis E, Givertz M, Fet al. Development of Circulatory-Renal Limitations to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Identifies Patients with Severe Heart Failure and Early Mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):2029-35. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00417-0.
67. Sackner-Bernstein JD. Use of Carvedilol in Chronic Heart Failure: Challenges in Therapeutic Management. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;41(1 Suppl 1):53-8. doi: 10.1016/s0033-0620(98)80031-5.
68. Butler J, Khadim G, Belue R, Chomsky D, Dittus RS, Griffin M, et al. Tolerability to Beta-Blocker Therapy Among Heart Failure Patients in Clinical Practice. *J Card Fail.* 2003;9(3):203-9. doi: 10.1054/jcaf.2003.34.
69. Lam PH, Packer M, Fonarow GC, Faselis C, Allman RM, Morgan CJ, et al. Early Effects of Starting Doses of Enalapril in Patients with Chronic Heart Failure in the SOLVD Treatment Trial. *Am J Med.* 2020;133(2):25-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.06.053.
70. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et al. Effects of Initiating Carvedilol in Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results from the COPENICUS Study. *JAMA.* 2003;289(6):712-8. doi: 10.1001/jama.289.6.712.
71. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiadu M, Aschermann M, et al. Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following Acute Myocardial Infarction in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):425-31. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.038.
72. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of High-Dose versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure (HEAAL study): A Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet.* 2009;374(9704):1840-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9.
73. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril at Lower than Target doses in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The PARADIGM-HF Trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(10):1228-34. doi: 10.1002/ehf.580.
74. Packer M, McMurray JJV. Rapid Evidence-Based Sequencing of Foundational Drugs for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):882-94. doi: 10.1002/ehf.2149.
75. Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, Bristow M, Carson PE, Felker GM, et al. Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory. *JACC Heart Fail.* 2021;9(1):1-12. doi: 10.1016/j.jchf.2020.10.014.
76. Stevenson LW, Perloff JK. The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *JAMA.* 1989;261(6):884-8.
77. Stevenson LW. Design of Therapy for Advanced Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(3):323-31. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.01.004.



Sobreposição de Etiologias em Paciente Jovem com Miocardite Grave: Relato de Caso

Overlapping Etiologies in a Young Patient with Severe Myocarditis: A Case Report

Thaís Martins de Oliveira,¹ Fernando Luis Scolari,² Fabiano de Oliveira Poswar,¹ Francine Hehn de Oliveira,³ Ricardo Stein,^{4,5} Livia Adams Goldraich^{2,4}

Serviço de Genética, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Equipe de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS – Brasil

Serviço de Patologia Cirúrgica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁴ Porto Alegre, RS – Brasil

Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁵ Porto Alegre, RS – Brasil

Introdução

A identificação etiológica de pacientes jovens com insuficiência cardíaca (IC) sempre deve ser um objetivo médico. Nesse cenário, a miocardite infecciosa é um diagnóstico possível e, quando ocorre de fato, tem um curso benigno na maioria das vezes. No entanto, cardiopatias congênitas ou formas familiares de cardiomiopatia devem ser consideradas no diagnóstico diferencial e/ou em concomitância particularmente em apresentações mais graves de miocardite. Nestes casos, além da investigação específica para miocardite, que pode incluir avaliação clínica, exames de imagem, exames laboratoriais e biópsia endomiocárdica com pesquisa do agente viral em tecido miocárdico, o estudo genético é digno de consideração.¹ A associação de etiologias pode ter impacto na apresentação e evolução clínica, mas os dados ainda são escassos,² o que faz com que ainda haja na literatura uma lacuna a ser explorada. No presente relato, descrevemos o caso de um homem jovem com quadro de choque cardiogênico secundário a miocardite viral por Epstein Barr (EBV) que cursa com a identificação de uma mutação patogênica no gene PKP2.

Relato de Caso

Paciente de 17 anos, sexo masculino, sem comorbidades prévias, procura a emergência com relato de dispneia e dor retroesternal durante exercício, evoluindo rapidamente para síncope e choque cardiogênico. Necessitou vasopressores, inotrópicos e suporte ventilatório mecânico invasivo. Eletrocardiograma apresentava elevação de segmento ST nas derivações V1, V2, aVR, e infradesnível de ST nas demais

derivações, não característicos de síndrome coronariana aguda. Ecocardiograma evidenciou aumento do volume atrial esquerdo (41 mL/m²), dilatação do ventrículo esquerdo (VE) (59/51 mm) e disfunção sistólica com fração de ejeção de 26%. Trombo intracavitário apical foi identificado e tratado com anticoagulação. Devido à suspeita clínica de inflamação miocárdica, ressonância magnética cardíaca (RMC) foi realizada e identificou sinais típicos de miocardite aguda com edema, hiperemia e realce tardio, este de aspecto não-isquêmico acometendo 45% do VE (Figura 1A). Foi iniciada antibioticoterapia por quadro de febre e leucocitose, mas o esquema foi suspenso em 5 dias por hemoculturas negativas. Avaliação sorológica identificou infecção recente por EBV, corroborando para a hipótese diagnóstica de miocardite viral. Houve melhora clínica possibilitando redução de suporte. O paciente apresentou marcada elevação de troponina I ultrasensível, a qual persistiu elevada por período prolongado: 9.411 ng/L admissão; 14.760 ng/L pico; e 31,51 ng/L após 30 dias.

O paciente apresentou melhora parcial da função ventricular em 3 meses após a alta hospitalar (fração de ejeção 42% com dilatação do VE). Nova RMC realizada após 6 meses demonstrou regressão de atividade inflamatória, mas persistência do realce tardio (Figura 1B). Apesar da terapia farmacológica otimizada com sacubitril-valsartan, metoprolol e espironolactona, e da boa capacidade funcional avaliada diretamente através da ergoespirometria (VO₂pico 34,4 mL-1.kg-1.min), após um ano de seguimento houve persistência de troponina elevada, dilatação ventricular esquerda e disfunção sistólica moderada. Optou-se por implante de cardiodesfibrilador após novo episódio de síncope na recuperação de exercício para o qual havia sido liberado. Biópsia endomiocárdica com pesquisa viral 24 meses após a apresentação e a histopatologia identificou edema tecidual discreto, áreas de hipertrofia nuclear, ausência de infiltrado linfocitário na hematoxilina-eosina, mas com ativação linfocitária na imunohistoquímica (Figura 1C). Identificou-se presença de EBV no tecido miocárdico através de PCR qualitativo, mas não através de hibridização in situ (EBER). A pesquisa para demais agentes virais (enterovírus, herpes tipo 6, parvovírus B19, herpes simples 1 e 2, adenovírus e citomegalovírus) foi negativa.

Como a doença cursou de forma muito prolongada e com intensa fibrose, se optou pela realização de estudo genético complementar (painel de 168 genes para cardiomiopatias).

Palavras-chave

Inflamação; Contusões Miocárdicas; Genética; Anormalidades Cardiovasculares.

Correspondência: Livia Adams Goldraich •

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2060. CEP 90035-903, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: lgoldraich@hcpa.edu.br

Artigo recebido em 03/02/2022, revisado em 14/02/2022, aceito em 01/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220022>

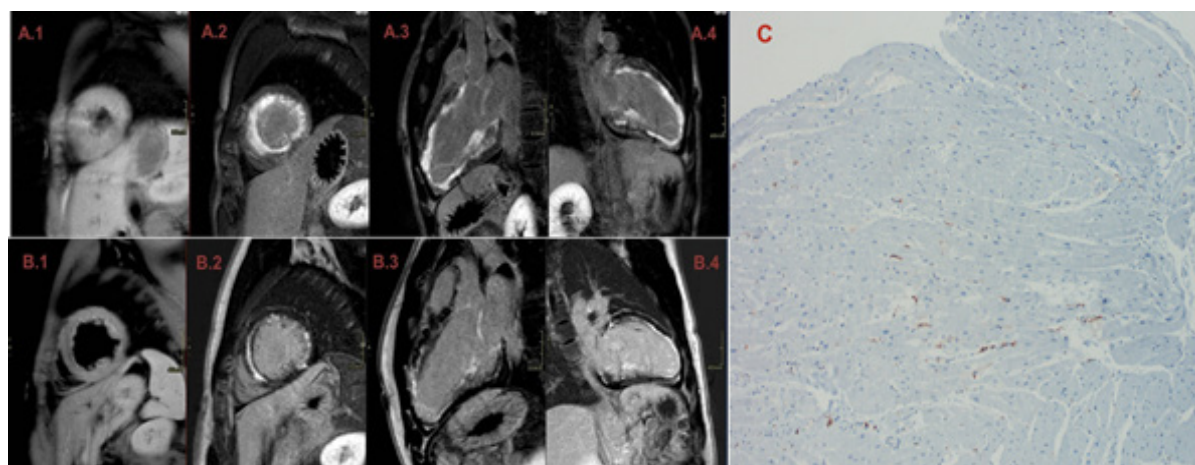


Figura 1 – A) Primeira RMC realizada. A.1) T2 com saturação de gordura demonstrando edema difuso no miocárdio. A.2) Realce tardio no eixo curto demonstrando impregnação subendocárdica e mesocárdica difusa, sem território coronariano definido. A.3) Realce tardio no plano 3 câmeras demonstrando impregnação subendocárdica e mesocárdica difusa, sem território coronariano definido, inclusive com acometimento dos músculos papilares. A.4) Realce tardio no plano 2 câmeras demonstrando impregnação subendocárdica e mesocárdica difusa, sem território coronariano definido. B) RMC 6 meses após a RMC da Figura 1A. B.1) T2 com saturação de gordura com ausência de edema. B.2) Realce tardio no eixo curto demonstrando dilatação ventricular e redução da impregnação, com finas áreas mesocárdicas e subendocárdica difusas de acometimento. B.3) Realce tardio no plano 3 câmeras demonstrando dilatação ventricular e redução da impregnação, com finas áreas mesocárdicas e subendocárdica difusas de acometimento. B.4) Realce tardio no plano 2 câmeras demonstrando dilatação ventricular e redução da impregnação, com finas áreas mesocárdicas e subendocárdica difusas de acometimento. C) Imunohistoquímica evidenciando ativação linfocitária (CD4 positiva).

A análise molecular do caso índice (probando) identificou uma variante patogênica, c.1440_1444del, (p.Asn480Lysfs*20), no gene PKP2, NM_004572.3 (Invitae Arrhythmia and Cardiomyopathy Comprehensive Panel - Invitae Corp, San Francisco, CA, EUA). Essa variante apresenta deleção de 3 aminoácidos e tal deleção promove o surgimento de um códon de parada prematuro, gerando uma proteína truncada. Assim, esse DNA mensageiro sofre um processo chamado decaimento e não é transcrito, levando à falta dessa proteína. Ao se realizar o heredograma dessa família pôde-se observar que diversos familiares estavam sob risco de terem herdado a mutação em questão (Figura 2).

Discussão

Relatamos o caso de um paciente jovem com apresentação em choque cardiogênico por quadro de miocardite viral aguda por EBV. A pesquisa de agente viral no tecido demonstrou persistência deste agente etiológico após 24 meses da apresentação. Devido à gravidade do quadro clínico e apresentação do realce tardio na RMC, foi realizado painel genético de 168 genes para cardiomiopatias e se identificou cardiomiopatia arritmogênica (CMA) subjacente por mutação patogênica no gene PKP2.

A miocardite é uma doença inflamatória do músculo cardíaco desencadeada devido a agentes infecciosos, substâncias tóxicas e/ou ativação imune.³ A apresentação e a evolução clínica são variadas, desde resolução espontânea, até progressão para IC grave.⁴ Miocardite causada por EBV, no entanto, é rara.⁵ Relatos prévios descreveram sintomas virais (febre, prostração e mialgia) associado

a manifestações cardíacas como dispneia, dor torácica, alterações eletrocardiográficas e arritmias ventriculares.⁶ A magnitude de realce tardio no VE, no entanto, revelou-se menor em outras séries (4% a 10% da massa do VE) do que em nosso paciente (45%).⁶ É nossa hipótese que a identificação de uma mutação desmossômica patogênica possa ter sido determinante para os achados neste caso (em especial a extensão do realce tardio). É importante salientar que dúvidas ainda persistem sobre o benefício do tratamento com drogas antivirais e de terapia imunossupressora naqueles nos quais persistem sinais inflamatórios miocárdicos a despeito da eliminação viral.⁶

Por sua vez, a CMA é uma doença hereditária caracterizada pela lipo-substituição do miocárdio e fibrose intersticial. Ela se expressa através de arritmias ventriculares, podendo evoluir com dilatação ventricular e IC. Tal patologia aumenta o risco de morte súbita, podendo ser esta a primeira manifestação clínica. No entanto, apresenta penetrância incompleta e apresentação clínica variável.⁷ A maioria das mutações são descritas em genes desmossomais, dos quais o PKP2 é o mais frequente.⁸ A perda da expressão da proteína PKP2 interrompe o tráfego no canal de sódio no disco intercalado, facilitando o surgimento de arritmias.⁹

Embora previamente assintomático, a presença de alterações estruturais do VE pode ter predisposto o tropismo do EBV pelo miocárdio.² De fato, foi descrita uma maior prevalência de vírus cardiotrópicos em pacientes com CMA. Além disso, a ocorrência de infecções virais pode ter papel na progressão da doença, contribuindo para a morbimortalidade.¹⁰ Por fim, a inflamação desempenha um papel central na fisiopatologia da CMA, sendo a presença de

Relato de Caso

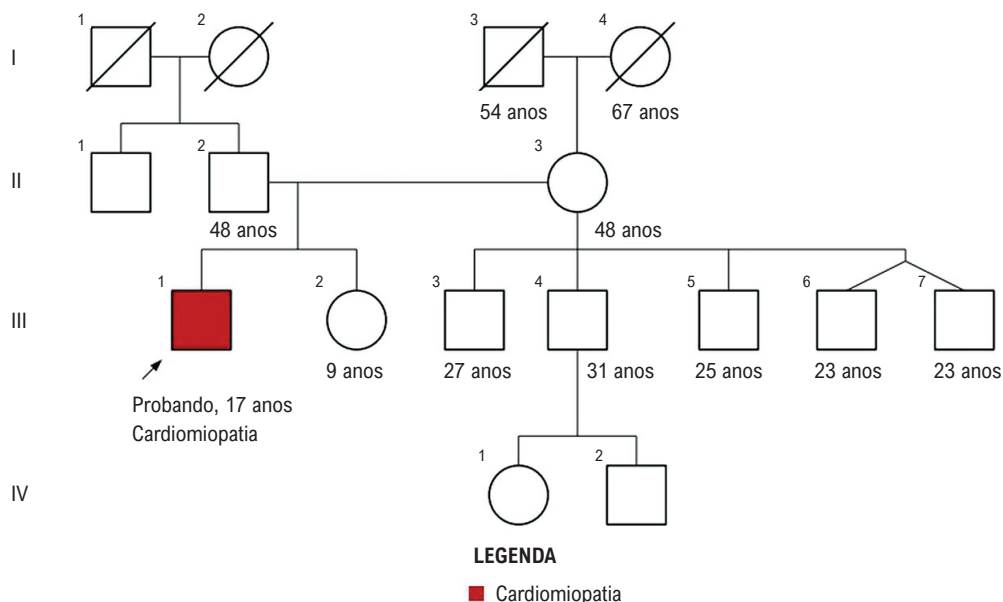


Figura 2 – Heredograma. Note que os pacientes III.2, III.3, III.4, III.5, III.6 e III.7 apresentaram risco de 50% de terem herdado variante patogênica caso a paciente II.3 seja heterozigota.

infiltrados linfocíticos um achado comum, mesmo quando não há identificação de genoma viral. Em alguns casos, a fase ativa desta enfermidade pode apresentar-se como uma miocardite clínica, o que reforça a muito provável sobreposição entre essas duas condições.¹¹

Conclusão

Apresentamos o caso de um paciente jovem admitido por choque cardiogênico devido a quadro de miocardite por EBV, sendo o mesmo portador de mutação patogênica no gene PKP2, o mais frequentemente envolvido com quadros de CMA familiar. Apresentações graves de miocardite por agentes infecciosos podem cursar em paralelo a diferentes cardiomiopatias hereditárias e, nestes pacientes, estudo em cascata e aconselhamento genético familiar podem auxiliar no manejo terapêutico sob a ótica de melhores evidências disponíveis aliadas ao novo conceito de medicina personalizada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira TM, Goldraich LA; Obtenção de dados: Oliveira TM, Oliveira FH; Análise

e interpretação dos dados: Oliveira TM, Scolari FL, Poswar FO, Oliveira FH, Stein R; Redação do manuscrito: Oliveira TM, Scolari FL, Poswar FO, Goldraich LA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Scolari FL, Poswar FO, Stein R, Goldraich LA.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Gardner RS, Ariti CA, et al. Heart Failure in Younger Patients: The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2714-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehu216. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24944329..
2. Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Sanchez O, Cesar S, Mademont I, et al. A Genetically Vulnerable Myocardium May Predispose to Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2913-14. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.049.

3. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral Myocarditis--Diagnosis, Treatment Options, and Current Controversies. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(11):670-80. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108.
4. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. 2020;13(11):e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
5. Roubille F, Gahide G, Moore-Morris T, Granier M, Davy JM, Vernhet H, et al. Epstein Barr Virus (EBV) and Acute Myopericarditis in an Immunocompetent Patient: First Demonstrated Case and Discussion. *Intern Med*. 2008;47(7):627-9. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0691.
6. Mavrogeni S, Spargias K, Bratis C, Kolovou G, Papadopoulos E, Pavlides G. EBV INFECTION as a Cause of VT: Evaluation by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):561-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.11.022.
7. Svensson A, Platonov PG, Haugaa KH, Zareba W, Jensen HK, Bundgaard H, et al. Genetic Variant Score and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Phenotype in Plakophilin-2 Mutation Carriers. *Cardiology*. 2021;146(6):763-71. doi: 10.1159/000519231.
8. van Opbergen CJM, Noorman M, Pfenniger A, Copier JS, Vermij SH, Li Z, van der Nagel R, et al. Plakophilin-2 Haploinsufficiency Causes Calcium Handling Deficits and Modulates the Cardiac Response Towards Stress. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4076. doi: 10.3390/ijms20174076.
9. Novelli V, Malkani K, Cerrone M. Pleiotropic Phenotypes Associated With PKP2 Variants. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:184. doi: 10.3389/fcvm.2018.00184.
10. Fontaine G, Fontaliran F, Andrade FR, Velasquez E, Tonet J, Jouven X, et al. The Arrhythmogenic Right Ventricle. Dysplasia versus Cardiomyopathy. *Heart Vessels*. 1995;10(5):227-35. doi: 10.1007/BF01744901.
11. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, et al. Genetics of Myocarditis in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):766-73. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.01.001.



Miopericardite Aguda Sintomática após Vacina da Pfizer contra COVID-19

Symptomatic Acute Myopericarditis after Pfizer Vaccine against COVID-19

Ivana Tabalipa Giublin,¹ Camila Hartmann,^{1,2} Otavio Celeste Mangili,³ Afonso Akio Shiozaki,⁴ Lídia Ana Zytynski Moura^{1,2}

Hospital Marcelino Champagnat,¹ Curitiba, PR – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR),² Curitiba, PR – Brasil

Professor Associado de Cardiologia da Uningá,³ Maringá, PR – Brasil

Centro de Diagnósticos Hospital Paraná (Unitom/DASA),⁴ Maringá, PR – Brasil

Introdução

Casos de miocardite e pericardite têm sido relatados em diversos lugares do mundo desde que se iniciou a vacinação contra o novo coronavírus com vacinas de RNA mensageiro (mRNA), principalmente as produzidas pela Pfizer-BioNTech.¹ A fisiopatologia dessa patologia induzida pela vacina ainda não é totalmente conhecida, mas pode estar relacionada com o componente ativo da vacina (a sequência de mRNA que codifica a proteína spike do SARS-CoV-2) ou à resposta do sistema imunológico que é desencadeada após a vacinação.² O que se sabe até o momento é que é um evento adverso raro diante do número de pessoas que já foram imunizadas com estes componentes e a grande maioria dos casos relatados na literatura são de curso benigno, apresentando boa evolução.¹⁻¹⁰ A seguir, relatamos um caso de miopericardite em um adulto jovem que apresentou sintomas dois dias após a segunda dose da vacina da Pfizer contra a COVID-19.

Relato de Caso

Paciente JASD, do sexo masculino, 18 anos, com história de leucemia tratada na infância, iniciou quadro de dor torácica intensa, com irradiação para membro superior esquerdo e dorsalgia, dois dias após receber a segunda dose da vacina da Pfizer contra a COVID-19. Após internamento para investigação em sua cidade de origem, seu eletrocardiograma demonstrou supradesnivelamento do segmento ST em parede infero-lateral e houve alteração nos níveis de troponina I (6,33; valor de referência: 0 a 0,5) e de CK-MB massa (98,4; valor de referência: 0 a 7,0). Foi realizada ressonância magnética cardíaca, que demonstrou presença de realce tardio (edema/necrose) com padrão não

coronariano e mesoepicárdico, em toda parede lateral bem como na porção apical das paredes inferior, septal e ápex do ventrículo esquerdo, sugestiva de miocardite. Além disso, observaram-se áreas de edema e de realce tardio sobre o pericárdio posterior, embora não houvesse espessamento pericárdico. Após 48 horas de internamento, o paciente apresentou nova piora da dor torácica, taquicardia e aumento dos marcadores de necrose miocárdica, optando-se por realizar nova ressonância para definição terapêutica. O novo exame demonstrou surgimento de novas áreas de realce tardio, nas porções média e basal das paredes inferior e infero-septal, e aumento dos segmentos com hipersinal com edema miocárdico indicando extensão das áreas de necrose miocárdica consequente à miocardite em franca atividade (Figuras 1 e 2). Optou-se por iniciar pulsoterapia com metilprednisolona 1 g ao dia e transferir o paciente para continuidade dos cuidados em Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica de hospital terciário, por risco de evolução para miocardite fulminante. Nesta nova unidade, foi mantido o esquema terapêutico previamente iniciado (enalapril, bisoprolol, colchicina e metilprednisolona). A troponina I realizada na admissão a este hospital estava bastante alterada (416,5; valor de referência neste hospital: inferior a 19,8) e havia leve alteração de marcador inflamatório (proteína C reativa de 7,9; valor de referência: inferior a 5,0). O eletrocardiograma demonstrava alteração da repolarização ventricular em parede inferior e progressão lenta de onda R mais supradesnivelamento do segmento ST em parede anterior. O ecocardiograma transtorácico estava normal. O paciente apresentou episódios transitórios de congestão pulmonar, bradicardia e elevação de lactato, porém todos de fácil manejo e resolução. Manteve-se sem novos episódios de dor torácica desde a admissão neste hospital e evoluiu com queda da proteína C reativa e da troponina I. Após finalizar a pulsoterapia com corticoide por um período de 3 dias, repetiu-se a ressonância para reavaliar a extensão da lesão, que demonstrou melhora em relação à última que tinha sido realizada na cidade de origem. O paciente evoluiu com estabilidade clínica e melhora importante. Recebeu alta hospitalar após 6 dias, com prescrição de bisoprolol, enalapril, espironolactona e colchicina. Foi também orientado a evitar esforço físico por um período mínimo de 6 meses, realizar Holter ambulatorial e retornar precocemente ao cardiologista assistente em sua cidade de origem.

Palavras-chave

Miocardite; Pericardite; Vacinas contra COVID-19.

Correspondência: Ivana Tabalipa Giublin •

Avenida Presidente Affonso Camargo, 1.399. CEP 80050-370, Cristo Rei, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: ivanagiublin@gmail.com

Artigo recebido em 21/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 22/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220023>

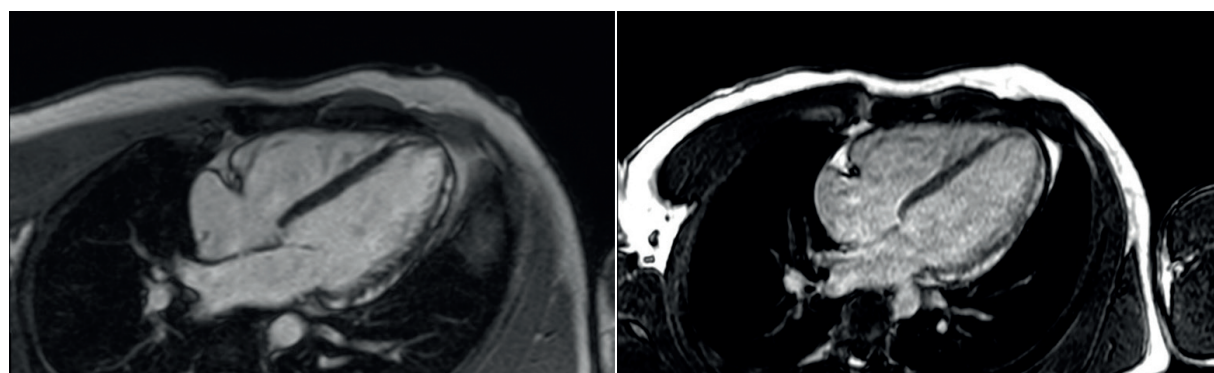


Figura 1 – Ressonância magnética cardíaca evidenciando realce tardio (imagem 1: primeiro exame; imagem 2: exame realizado 48 horas após).

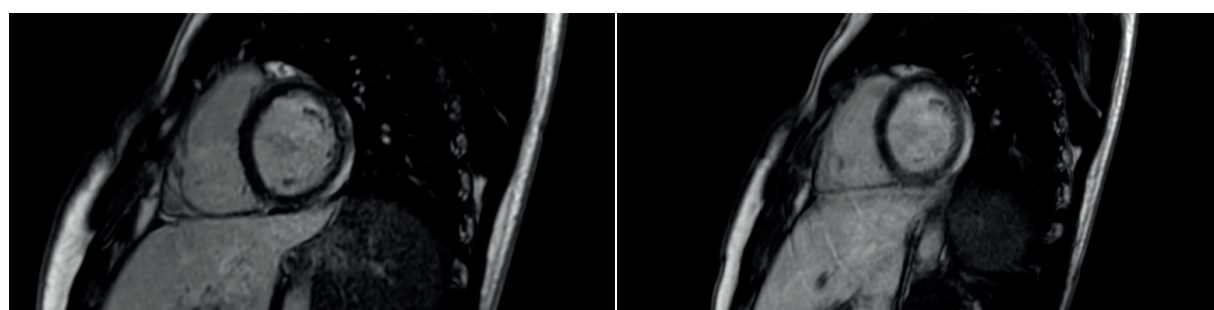


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca evidenciando realce tardio (imagem 1: primeiro exame; imagem 2: exame realizado 48 horas após).

Discussão

Descrições repetidas de casos parecem sugerir um novo evento adverso associado às vacinas de mRNA, a miocardite e pericardite pós-vacinal, que até então não tinham sido observadas nos estudos iniciais publicados pela farmacêutica em dezembro de 2020.¹¹ A ocorrência parece ser mais comum em adultos jovens do sexo masculino. Nos ensaios clínicos iniciais das vacinas de mRNA, reações adversas sistêmicas também foram mais observadas nessa população, provavelmente devido ao aumento da imunogenicidade.^{9,11} Uma revisão sistemática que avaliou as complicações cardíacas neste cenário e incluiu 43 relatos de casos e 26 séries, identificou que a miocardite/ miopericardite e pericardite foram os eventos adversos mais comuns entre as 243 complicações relatadas, sendo mais observadas após a vacina de mRNA da Pfizer.¹ A maioria dos pacientes são previamente hígidos e os sintomas são típicos de miocardite e pericardite por outras causas, sendo a dor torácica o sintoma mais relatado, seguido de febre. Geralmente se iniciam dentro de uma semana após a segunda dose da vacina. Alterações eletrocardiográficas (como alterações do segmento ST) estão presentes na grande maioria dos casos, assim como o aumento de troponina e de marcadores inflamatórios (como proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação). O tipo de troponina utilizado

foi heterogêneo entre os estudos. O ecocardiograma transtorácico com resultado normal foi comum em diversos relatos, mas havia sempre alteração de imagem na ressonância cardíaca (na maioria das vezes presença de realce tardio com gadolínio, indicando necrose/fibrose miocárdica). Antes de fechar o diagnóstico de miocardite pós-vacinal, a grande maioria dos pacientes foi submetida a outros exames para descartar outras etiologias, incluindo a própria infecção causada pelo novo coronavírus. O mais comum é que os pacientes apresentem um quadro leve e de rápida recuperação, com período breve de internação hospitalar.¹⁻¹⁰ Como tratamento farmacológico, recebem doses de anti-inflamatórios não esteroidais, colchicina e corticoide. Alguns pacientes necessitam de imunoglobulina intravenosa, ácido acetilsalicílico, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina devido à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo.^{1,8} A maioria das informações clínicas disponíveis sobre miocardite pós-vacinação por mRNA estão publicadas na forma de relatos de casos e séries, havendo necessidade de mais estudos para estabelecer o prognóstico a longo prazo desses pacientes.

Conclusão

Apesar dos relatos de miocardite e pericardite relacionados à vacina de mRNA serem cada vez mais

Relato de Caso

frequentes na literatura, ainda são considerados raros diante da quantidade de indivíduos que estão recebendo estas vacinas. Além disso, a maioria dos casos teve recuperação rápida, com uma boa evolução clínica. Sendo assim, apesar da possibilidade real de um quadro de miocardite pós-vacinal, as recomendações continuam sendo as de manter o esquema de imunização como estratégia de enfrentamento da pandemia, visto que os benefícios da vacinação continuam a superar os riscos.

Agradecimentos

Agradecimento ao Dr. Otavio Celeste Mangili pelo encaminhamento do paciente e ao restante da equipe assistente que acompanha o paciente em Maringá. Agradecimento aos membros da Unidade de Terapia Intensiva Cardiológica do Hospital Marcelino Champagnat por seus serviços médicos prestados à comunidade e por contribuírem para o desenvolvimento de um serviço de excelência. Agradecimento também à equipe responsável pelos internamentos em enfermaria pelo trabalho em conjunto em prol do paciente. Agradecimento especial aos pacientes que depositam sua confiança na equipe multidisciplinar do hospital para cuidado com sua saúde, possibilitando um aperfeiçoamento contínuo.

Referências

1. Fazlollahi A, Zahmatyar M, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Shekarri-Foumani R, et al. Cardiac Complications Following mRNA COVID-19 Vaccines: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Rev Med Virol.* 2021:e2318. doi: 10.1002/rmv.2318.
2. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nahir E, et al. Myocarditis After BNT162b2 mRNA Vaccine Against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2140-9. doi: 10.1056/NEJMoa2109730.
3. Matta A, Kunadharaju R, Osman M, Jesme C, McMiller Z, Johnson EM, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Myocarditis Post mRNA Vaccination: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(11):e19240. doi: 10.7759/cureus.19240.
4. Cai C, Peng Y, Shen E, Huang Q, Chen Y, Liu P, et al. A Comprehensive Analysis of the Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines. *Mol Ther.* 2021;29(9):2794-805. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.08.001.
5. Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, McClenathan B, Collins L, et al. Myocarditis Following Immunization with mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1202-6. doi: 10.1001/jamacardio.2021.2833.
6. Minocha PK, Better D, Singh RK, Hoque T. Recurrence of Acute Myocarditis Temporally Associated with Receipt of the mRNA Coronavirus Disease 2019

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Redação do manuscrito: Giublin IT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Hartmann C, Moura LAZ; Supervisão como investigador principal: Mangili OC, Shiozaki AA, Moura LAZ.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesse pertinente.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

- (COVID-19) Vaccine in a Male Adolescent. *J Pediatr.* 2021;238:321-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.035.
7. Singh B, Kaur P, Cedeno L, Brahimi T, Patel P, Virk H, et al. COVID-19 mRNA Vaccine and Myocarditis. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(7):002681. doi: 10.12890/2021_002681.
8. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 2021;144(6):471-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
9. Rosner CM, Genovese L, Tehrani BN, Atkins M, Bakhshi H, Chaudhri S, et al. Myocarditis Temporally Associated With COVID-19 Vaccination. *Circulation.* 2021;144(6):502-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055891.
10. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, Gagliardo C, Collins JS, et al. Symptomatic Acute Myocarditis in 7 Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2021052478. doi: 10.1542/peds.2021-052478.
11. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

Implementação do Uso Domiciliar de Inotrópico Intravenoso Contínuo como Terapia Paliativa em Paciente com Insuficiência Cardíaca Avançada no Sistema Único de Saúde: Relato de Caso

Implementation of Home Use of Continuous Intravenous Inotrope as Palliative Therapy for a Patient with Advanced Heart Failure within the Brazilian Unified Health System: a Case Report

Ana Paula Chedid Mendes,¹ Rita Zambonato,² Laura C. T. Hastenteufel,³ Letícia Orlandin,³ Nadine Clausell,³ Livia Adams Goldraich³

Hospital Universitário Antônio Pedro,¹ Niterói, RJ – Brasil

Programa de Cuidados Paliativos- Hospital de Clínicas de Porto Alegre,² Porto Alegre, RS – Brasil

Programa de Insuficiência Cardíaca e Transplante- Hospital de Clínicas de Porto Alegre,³ Porto Alegre, RS – Brasil

Introdução

O tratamento contemporâneo baseado em evidências modificou a história natural da insuficiência cardíaca (IC). Contudo, com o atual envelhecimento da população com IC e o número elevado de comorbidades, há uma grande proporção de indivíduos ineligiáveis a terapias avançadas e que potencialmente se beneficiam de cuidados paliativos. Dessa forma, estratégias para alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida ganham prioridade em detrimento de intervenções que objetivam desfechos a médio e longo prazos. Para um subgrupo de pacientes com IC avançada em atenção paliativa, a terapia domiciliar com inotrópico contínuo pode ser considerada e integrada aos cuidados paliativos gerais.

Relato de Caso

Paciente masculino de 77 anos estava em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre por IC com fração de ejeção reduzida grave de etiologia isquêmica e de longa data. Apesar da terapia intervencionista com angioplastia, tratamento otimizado com medicamentos para IC e dispositivos elétricos, evoluiu com progressão da doença, caquexia e reinternações frequentes. O paciente apresentava risco proibitivo para transplante cardíaco em função da idade, do quadro grave de desnutrição e da insuficiência renal. Em umas das internações, evoluiu com dependência de inotrópico intravenoso para controle de sintomas em repouso. Diversas tentativas para retirar gradualmente a medicação inotrópica foram realizadas sem sucesso, por recorrência de dispneia, fadiga, hipotensão sintomática e outros sintomas associados ao baixo débito cardíaco e à congestão pulmonar.

Palavras-chave

Milrinona; Dobutamina Cuidados Paliativos; Insuficiência Cardíaca; Serviços de Assistência Domiciliar.

Correspondência: Ana Paula Chedid Mendes •

Hospital Universitário Antônio Pedro, Serviço de Cardiologia – Rua Marquês de Paraná, 303. CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: anapchedid@gmail.com

Artigo recebido em 14/03/2022, revisado em 17/03/2022, aceito em 17/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220024>

Em avaliação conjunta, as equipes multidisciplinares especialistas em HF avançada e transplante e em cuidados paliativos do hospital estabeleceram com o paciente os objetivos de cuidados paliativos e medidas que priorizassem melhora na qualidade de vida. O médico da equipe dos cuidados paliativos elaborou junto com o paciente as Diretivas Antecipadas de Vontade, anexada ao prontuário. Para melhor controle de sintomas e para promover desospitalização, foi discutida a possibilidade do uso domiciliar de inotrópico intravenoso contínuo. O paciente e a família concordaram com o uso da medicação, cientes dos potenciais riscos e benefícios, e foram obtidos pareceres favoráveis dos Conselhos Regional de Medicina e de Enfermagem. Foi organizado um protocolo em conjunto com o Programa de Atenção Domiciliar (PAD) do Grupo Hospitalar Conceição, vinculado à Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, para que o paciente seguisse acompanhamento através de visitas domiciliares no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O medicamento inotrópico foi custeado e fornecido pelo PAD em caráter de excepcionalidade. Foram fornecidas orientações sobre utilização do medicamento e da bomba de infusão, progressão da doença, controle dos sintomas e situações de emergência. Equipes de enfermagem, farmácia, nutrição, fisioterapia, psicologia e serviço social participaram do planejamento da desospitalização com inotrópico (Figura 1).

O paciente recebeu alta com infusão contínua de milrinone 0,27 mcg/kg/min e permaneceu por cerca de 20 dias em casa acompanhado pelas equipes do PAD e do hospital de origem em visitas domiciliares. Não foram registradas intercorrências e o paciente, mesmo diante de sua limitação, permaneceu confortável e capaz de realizar atividades que lhe proporcionavam prazer, como sentar-se na varanda, estar próximo dos amigos da vizinhança e do convívio e afeto diário dos filhos. A família, participativa de toda a construção do cuidado, demonstrou muita satisfação com o tratamento domiciliar. Após esse período, o paciente reinternou por progressão da IC e evoluiu para óbito durante a internação.

Discussão

O presente relato descreve a implementação do uso de inotrópico intravenoso domiciliar como estratégia para melhorar a qualidade de vida em paciente com IC avançada em cuidados paliativos no âmbito do SUS. Esta é considerada uma iniciativa pioneira no Brasil, e não são conhecidos outros relatos no cenário nacional.

Relato de Caso



Figura 1 – Capacitação da equipe do Programa de Atenção Domiciliar do Grupo Hospitalar Conceição sobre uso domiciliar de medicações inotrópicas em pacientes com IC avançada, realizada em Julho de 2017.

A prevalência da IC e os progressos em sua terapia têm aumentado a proporção de pacientes vivendo com a doença e com suas consequências a longo prazo. Desta forma, vem aumentando também a proporção de pacientes com doença em estágio avançado e com necessidade de atenção paliativa.¹ Essa mudança na epidemiologia da IC é acompanhada por um aumento do uso de inotrópico domiciliar em países desenvolvidos, como ponte para terapia avançada (transplante cardíaco e dispositivos de assistência circulatória mecânica) ou como estratégia integrada aos cuidados paliativos. Entre 2010 e 2014, ocorreu um aumento de 63% e 44% no número de beneficiários do Medicare (EUA) que receberam milrinone ou dobutamina, respectivamente, para uso domiciliar.² Apesar de no Brasil ainda existirem muitas limitações (econômicas, sociais, estruturais e legais) para a alta hospitalar com infusão de inotrópico contínuo, reportamos um caso de sucesso do uso de inotrópico contínuo domiciliar no âmbito do SUS com o objetivo de desospitalização, alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida em paciente com IC avançada em cuidados paliativos.

Em 2021, as atualizações da Diretriz Brasileira de IC recomendaram a terapia inotrópica ambulatorial intravenosa contínua como tratamento paliativo para o controle de sintomas em pacientes com IC avançada que não são elegíveis para dispositivos de assistência circulatória mecânica ou transplante cardíaco (classe IIb).³ A seleção dos pacientes com potencial benefício do uso inotrópico paliativo é baseada em aspectos clínicos, sociais e econômicos.⁴ A Tabela 1 propõe os principais aspectos para a avaliação e o planejamento do uso de inotrópico intravenoso contínuo em domicílio. A utilização destes medicamentos em ambiente domiciliar deverá ser considerada para os pacientes que após o início do inotrópico, ainda em âmbito hospitalar, apresentarem melhora hemodinâmica e sintomática, com falhas nas tentativas de suspensão dos mesmos. Por outro lado, seu uso é contra indicado na presença de arritmias incontroláveis e refratárias. Os benefícios e as complicações devem ser discutidos com o paciente e seus familiares. O início da terapia com inotrópico contínuo domiciliar deve estar de acordo com os desejos e objetivos do paciente, e o plano para alta hospitalar deve envolver uma equipe multidisciplinar e profissionais com experiência em cuidados paliativos, assim como garantir treinamento e educação do paciente, familiares e cuidadores. A estrutura domiciliar deve ser avaliada quanto à rede de eletricidade, telefonia e proximidade a uma equipe de atenção em saúde.

Independente da indicação principal de ponte para transplante/suporte mecânico ou palição, a maioria dos estudos mostra uma melhora na classe funcional da New York Heart Association com o uso inotrópico ambulatorialmente.⁴ Estudo publicado em 2020⁵ revelou uma mortalidade de 50% em 1 ano para pacientes em uso de dobutamina domiciliar em cuidados paliativos, o que representou resultado um pouco melhor do que em séries anteriormente publicadas.^{6,7} Arritmias, infecções e hospitalizações são as complicações mais frequentes durante a terapia inotrópica domiciliar. Em uma coorte de 197 pacientes em uso de inotrópico em domicílio,⁸ 17% tiveram um ou mais choques pelo cardiodesfibrilador implantável, sendo que em 82% eram choques apropriados. O risco de choques não esteve associado com a dose do inotrópico e 29% dos pacientes tiveram uma ou mais infecções durante o acompanhamento, bacteremia sendo o tipo mais comum de infecção. Além disso, 57% tiveram uma ou mais hospitalizações, e as causas mais comuns de hospitalizações foram agravamento dos sintomas de IC (41%), infecções (20%) e arritmias (12%).

Apesar das possíveis complicações, a melhora de classe funcional e controle dos sintomas são pontos fundamentais para considerar o tratamento. Além disso, as práticas no seguimento do cuidado podem minimizar as complicações. A mortalidade está tendendo a uma diminuição e isso pode estar relacionado ao uso de doses mais baixas dos inotrópicos em estudos mais recentes. Portanto, deve-se buscar a alta hospitalar com a dose mínima necessária para controle dos sintomas e melhora hemodinâmica; garantir acompanhamento regular com a equipe multidisciplinar dos cuidados paliativos e da IC; controlar fatores relacionados ao risco para arritmia, como monitorização de eletrólitos e considerar início de amiodarona, como sugerido em alguns protocolos de estudos internacionais; e, por fim, estar ciente da diminuição da resposta do inotrópico ao longo do tempo por taquifilaxia e considerar titulação da dose de acordo com sintomas e alteração do quadro clínico.

No Brasil, a medicação inotrópica intravenosa para uso domiciliar não é fornecida pela rede pública. No presente relato, o fornecimento do medicamento foi realizado pelo Grupo Hospitalar Conceição que conta com um PAD vinculado à Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Em um estudo retrospectivo,⁵ a análise de custos do uso de dobutamina domiciliar em pacientes com IC avançada em cuidados paliativos indicou uma redução significativa de custos em 3, 6 e 12 meses, decorrente principalmente da diminuição de internações por IC. Além do custo diário do medicamento, foram analisados:

Tabela 1 – Recomendações de avaliação e planejamento para uso de inotrópico intravenoso contínuo em domicílio

- Indicação apropriada e esgotamento de outras possibilidades terapêuticas
- Avaliação biopsicossocial do paciente (condições de moradia, capacidade de autocuidado, presença de cuidador)
- Esclarecimento ao paciente e cuidador sobre riscos e benefícios da medicação, e concordância com a terapia
- Discussão das preferências, metas e valores do paciente com elaboração de Diretivas Antecipadas de Vontade
- Verificação dos aspectos éticos e legais de cada região
- Estabilidade clínica em uso do inotrópico, iniciado no contexto intra-hospitalar
- Disponibilidade de medicamento inotrópico e bomba de infusão
- Acesso venoso apropriado, preferencialmente cateter central de inserção periférica (PICC)
- Serviço de assistência domiciliar para avaliação do paciente e troca de infusões do medicamento
- Orientações detalhadas e expressas sobre uso do medicamento (diluição, ajuste de dose, compatibilidades e estabilidade) e seus efeitos adversos
- Orientações sobre como proceder em caso de intercorrências (telefones de contato, serviço de emergência de referência, possibilidade de substituição em caso de falta do medicamento, rede elétrica para funcionamento da bomba de infusão)

PICC: *peripherally inserted central catheter*.

internação por IC; inserção do cateter venoso; custo relacionado à troca do cateter; uso de trombolítico para desobstrução do cateter; e custos com a enfermagem domiciliar.

A literatura internacional tem demonstrado resultados favoráveis com uso da terapia inotrópica domiciliar com melhora do estado funcional e redução em hospitalizações por IC. No cenário econômico, o uso de dobutamina domiciliar está associada à redução significativa de custos. Quanto ao milrínone, por exceder o valor da dobutamina nos EUA, um estudo estadunidense demonstrou não haver redução de custos após os 6 meses de uso contínuo, devido aos gastos cumulativos com o medicamento.⁷ Estudos nacionais poderiam auxiliar na incorporação pelo SUS.

Conclusão

O número de pacientes com IC avançada está aumentando e uma proporção elevada desses pacientes não será candidata a terapias avançadas. Portanto, estratégias de terapia paliativa deverão ser encorajadas e sistematicamente

organizadas para garantir conforto e qualidade de vida a esses pacientes. Descrevemos um caso de paciente com IC avançada em fase final de vida, em que a utilização domiciliar de inotrópico intravenoso contínuo permitiu a alta hospitalar, o controle dos sintomas da IC e o conforto do paciente junto aos seus familiares no ambiente domiciliar, estando de acordo com suas DAV e visando o cuidado humanizado e centrado no paciente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Mendes APC, Zambonato R, Hastenteufel LCT, Orlandin L, Clausell N, Goldraich LA; Redação do manuscrito: Mendes APC, Hastenteufel LCT; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mendes APC, Zambonato R, Hastenteufel LCT, Clausell N, Goldraich LA.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):523-6. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014.
2. Gilstrap LG, DeFilippis EM, Stevenson LW. An Unintended Consequence of the 21st-Century Cures Act for Patients With Heart Failure. *Circulation.* 2017;136(2):123-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028747.
3. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
4. Chuzi S, Allen LA, Dunlay SM, Warraich HJ. Palliative Inotropic Therapy: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4(8):815-22. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2081.
5. Martens P, Vercammen J, Ceyssens W, Jacobs L, Luwel E, van Aerde H, et al. Effects of intravenous home dobutamine in palliative end-stage heart failure on quality of life, heart failure hospitalization, and cost expenditure. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):562-9. doi: 10.1002/ehf2.12248.
6. Hashim T, Sanam K, Revilla-Martinez M, Morgan CJ, Tallaj JA, Pamboukian SV, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Intravenous Inotropic Therapy in Advanced Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2015;8(5):880-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001778.
7. Hauptman PJ, Mikolajczak P, George A, Mohr CJ, Hoover R, Swindle J, et al. Chronic Inotropic Therapy in End-Stage Heart Failure. *Am Heart J.* 2006;152(6):1096.e1-8. doi: 10.1016/j.ahj.2006.08.003.
8. Acharya D, Sanam K, Revilla-Martinez M, Hashim T, Morgan CJ, Pamboukian SV, et al. Infections, Arrhythmias, and Hospitalizations on Home Intravenous Inotropic Therapy. *Am J Cardiol.* 2016;117(6):952-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.12.030.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons