

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>

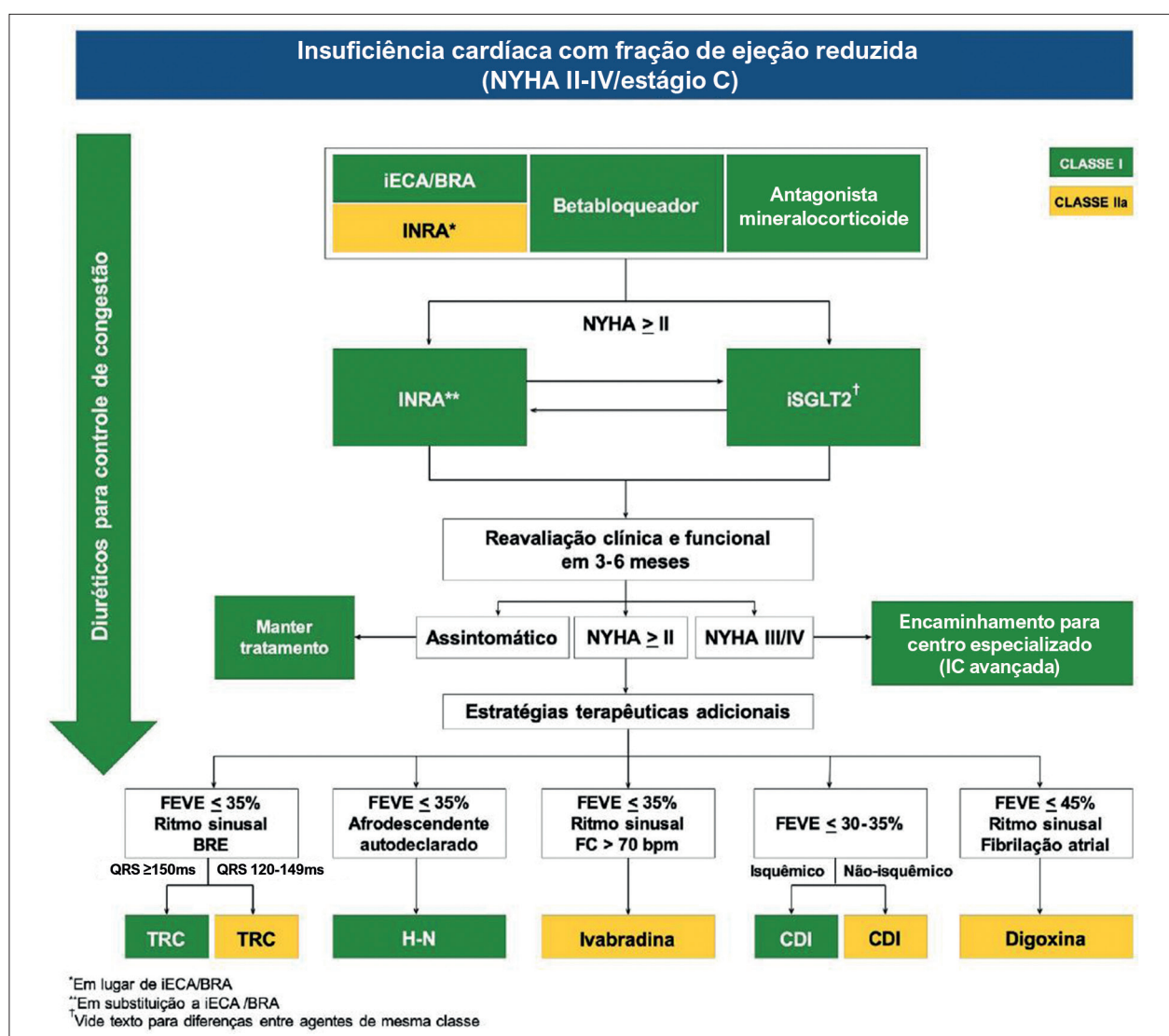


Figura 1 – Algoritmo de tratamento da ICFER. BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; H-N: combinação de hidralazina e nitrato; IC: insuficiência cardíaca; iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprilisina 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, consequentemente, 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/ehfj.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/ehfj.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. *Net 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/ehfj.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