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 Vieira[1]
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/BRAs. Além disso, tanto os INRA quanto os iSGLT2 podem mitigar o risco de hipercalemia 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

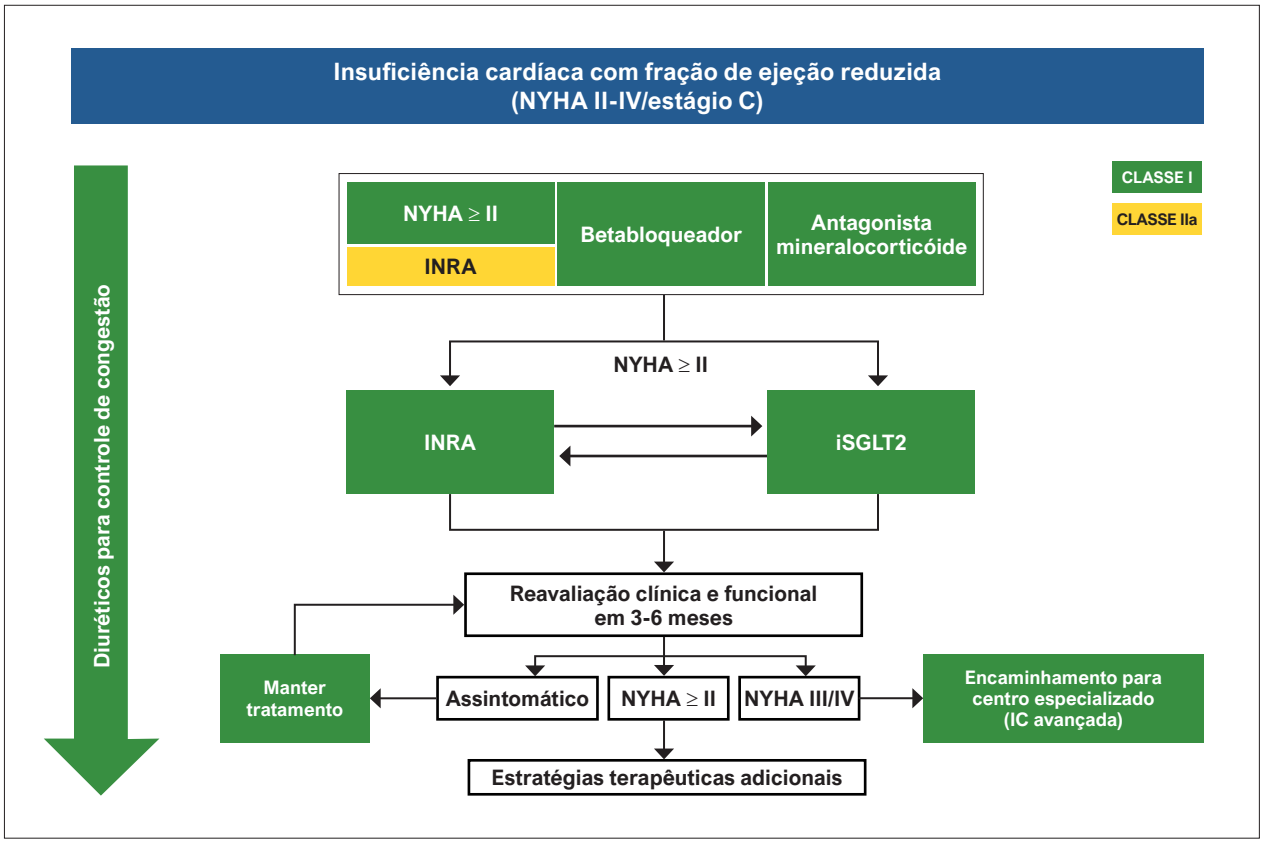

Figura 1 – *Algoritmo de tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, adaptado da Sociedade Brasileira de Cardiologia. BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e dos receptores 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/BRAs, β-bloqueadores e ARMs costuma ser mais barato e acessível do que o de drogas novas como os INRAs 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.

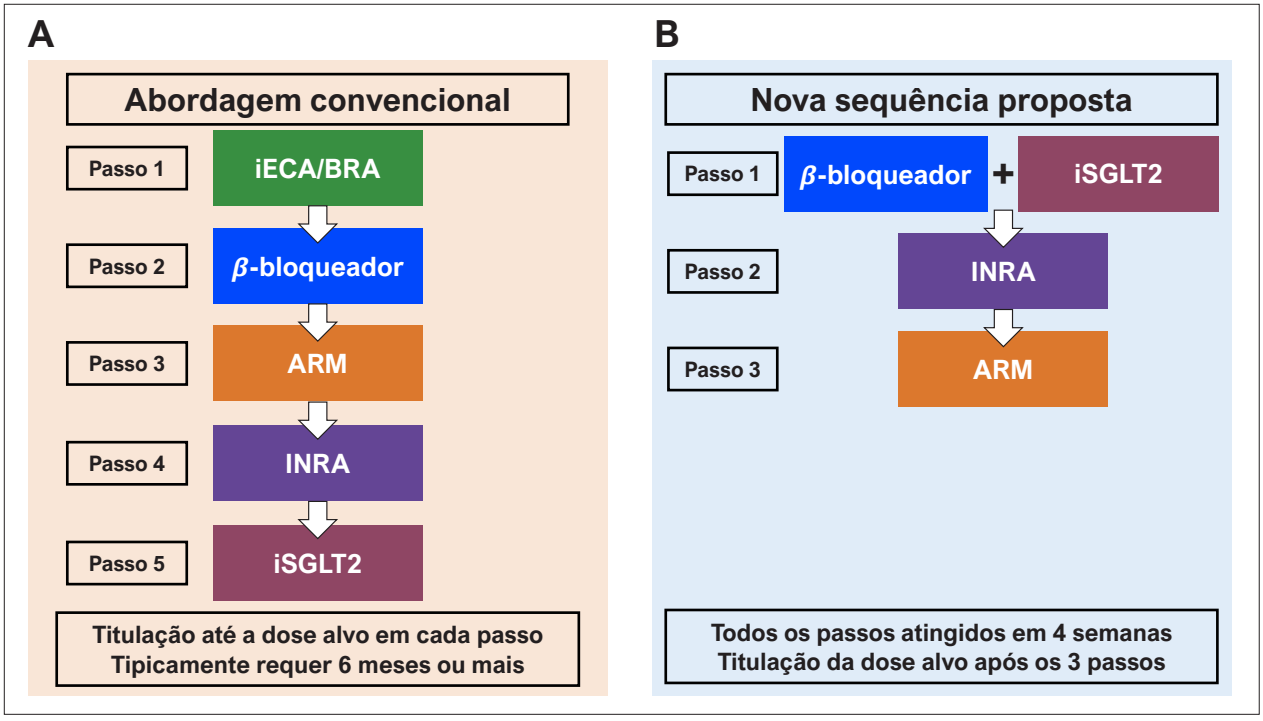

Figura 2 – *Abordagens de manejo convencional e sequência rápida propostas por Packer e McMurray para a introdução de medicamentos fundamentais em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida. ARM: antagonistas do receptor mineralocorticoide; BRA: bloqueadores dos receptores 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 M[5]*

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

1. 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.
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. 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.
5. 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.

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, Bernardez-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