

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>

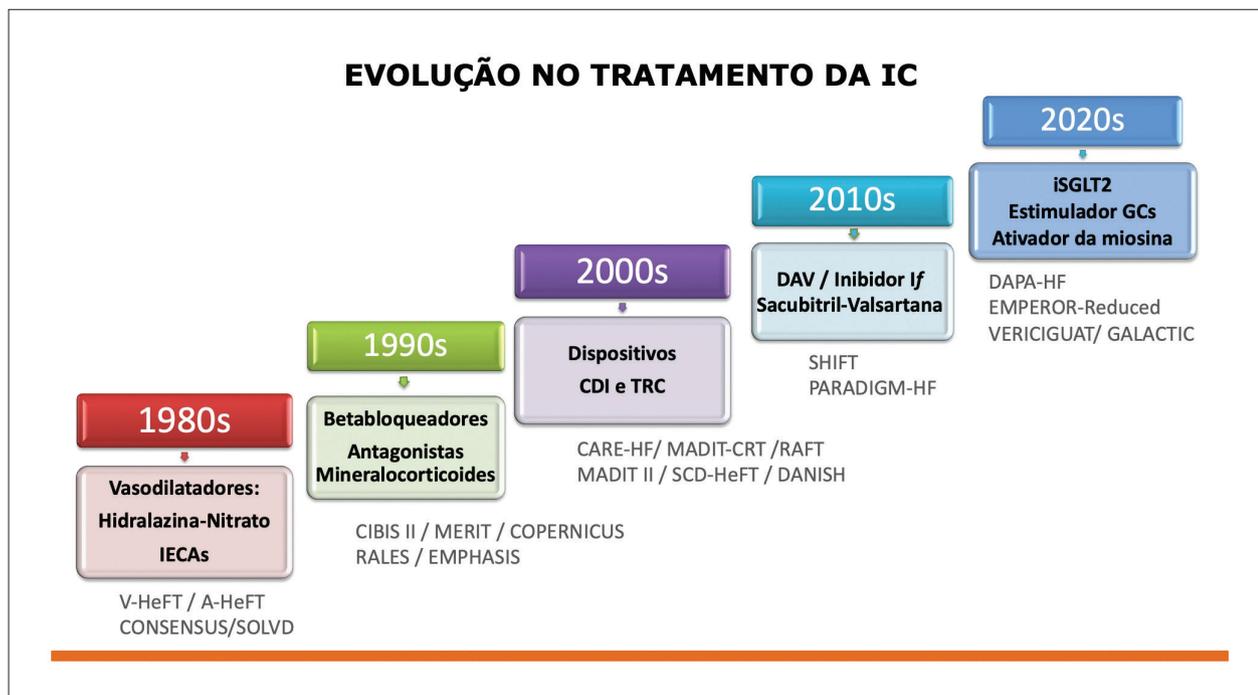


Figura 1 – Evolução do tratamento da insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida. iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina II; CDI: cardiodesfibrilador implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; DAV: dispositivos de assistência ventricular de longa permanência;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

mais completa (INRA/betabloqueador/ARM/iSGLT2), envolvendo dados de 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 EPHEBUS (epplerenone), 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

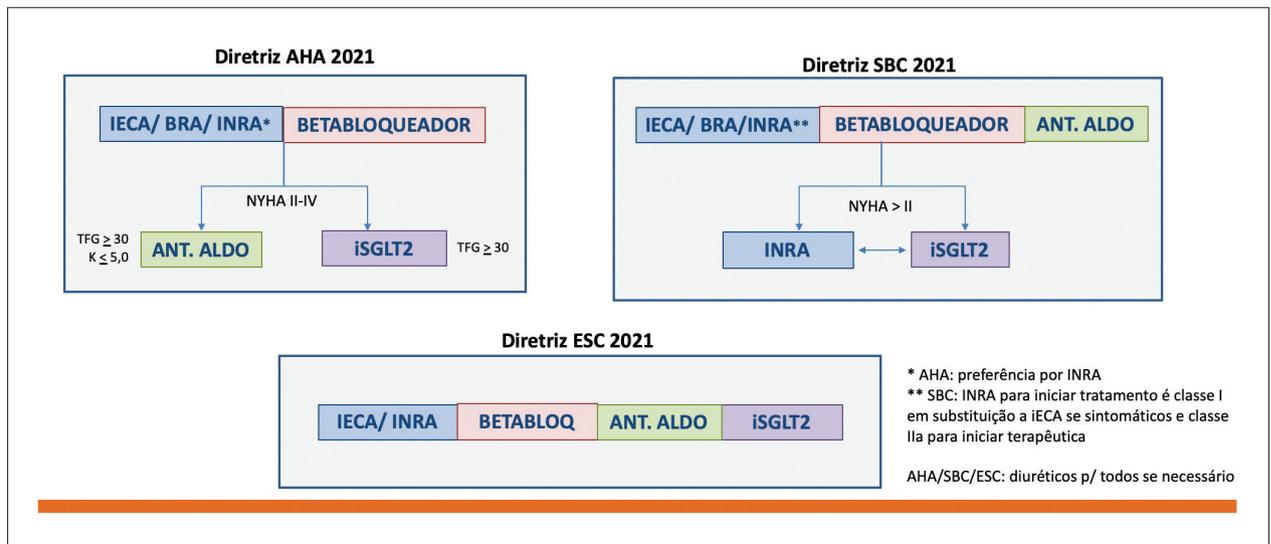


Figura 2 – Uso do tratamento fundamental da ICFER segundo as diferentes diretrizes. AHA: American Heart Association; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; ESC: European Society of Cardiology; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina 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, hipercalemia, 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

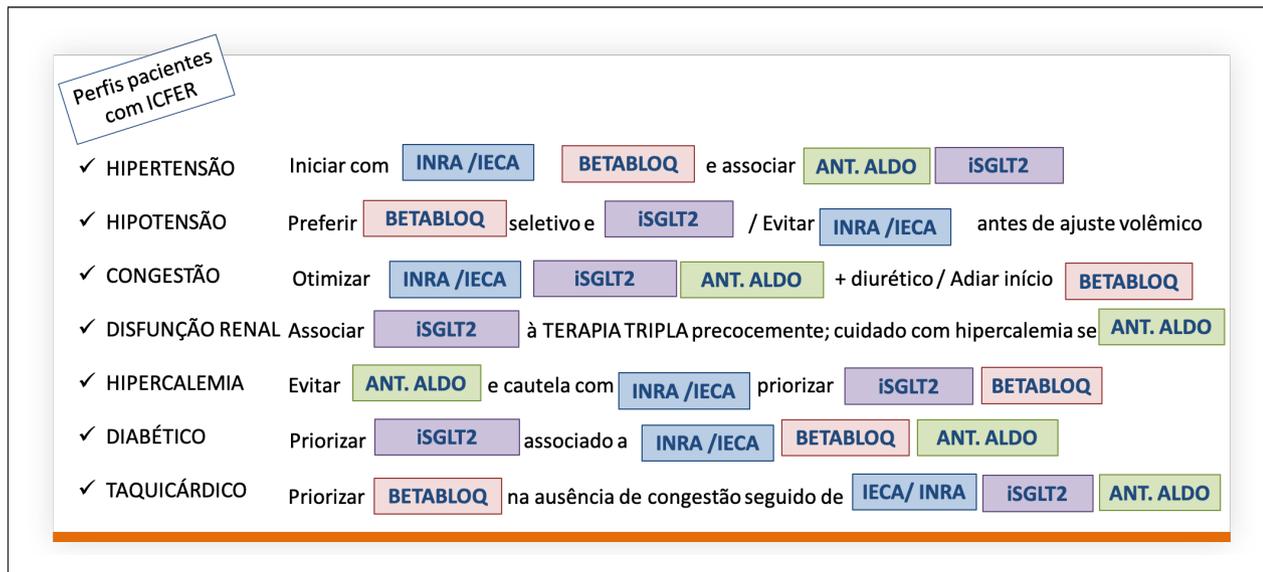


Figura 3 – Manejo clínico de pacientes com IC FER de acordo com características individuais. IC FER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; Betabloq: betabloqueadores; Ant. 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.202011106.
- 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/ejhf.2149.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach 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