

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 Neprilina 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, luibeckdasilva@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 espirolactona.

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 espirolactona. 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 espirolactona. Na presença de hipotensão, ARNI seria postergado e se hiperkalemia, espirolactona 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;

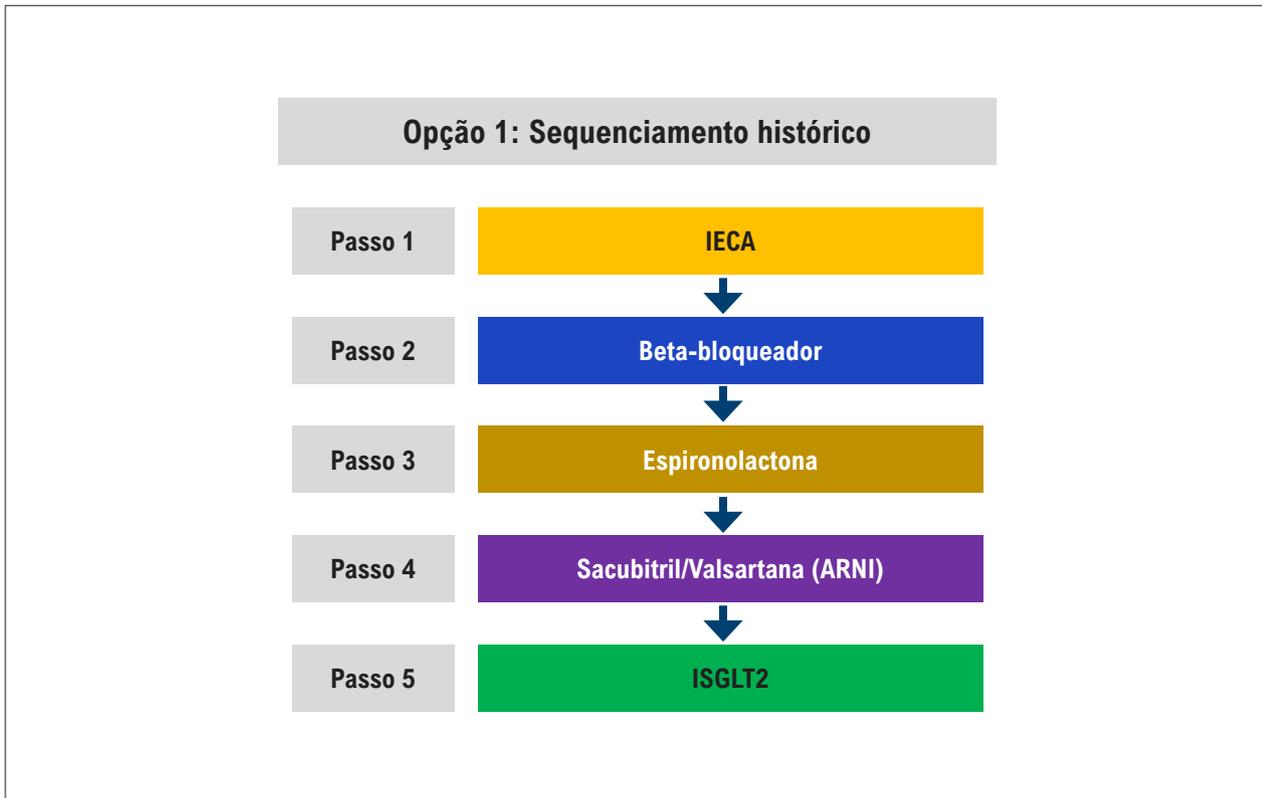


Figura 1 – Sequenciamento histórico do tratamento de IC. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ISGLT2: inibidor do co-transportador sódio-glicose 2.

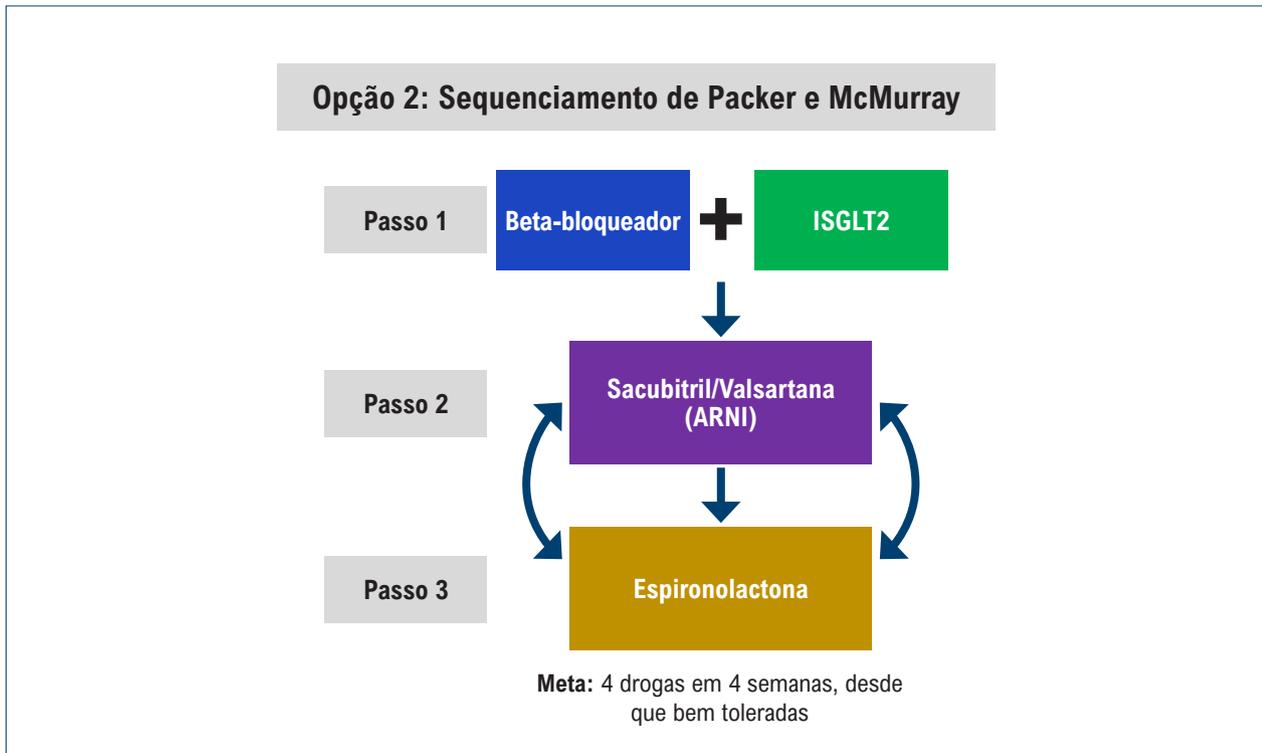


Figura 2 – Sequenciamento do tratamento de IC por Packer e McMurray. *Adaptado de M. Packer and J.J.V. McMurray. *European Journal of Heart Failure* (2021).²⁰

✓ 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 postulam que: “segurança e tolerância melhoram com o sequenciamento apropriado de classes”.²⁰ Com este intuito, procura-se a seguir discorrer 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).

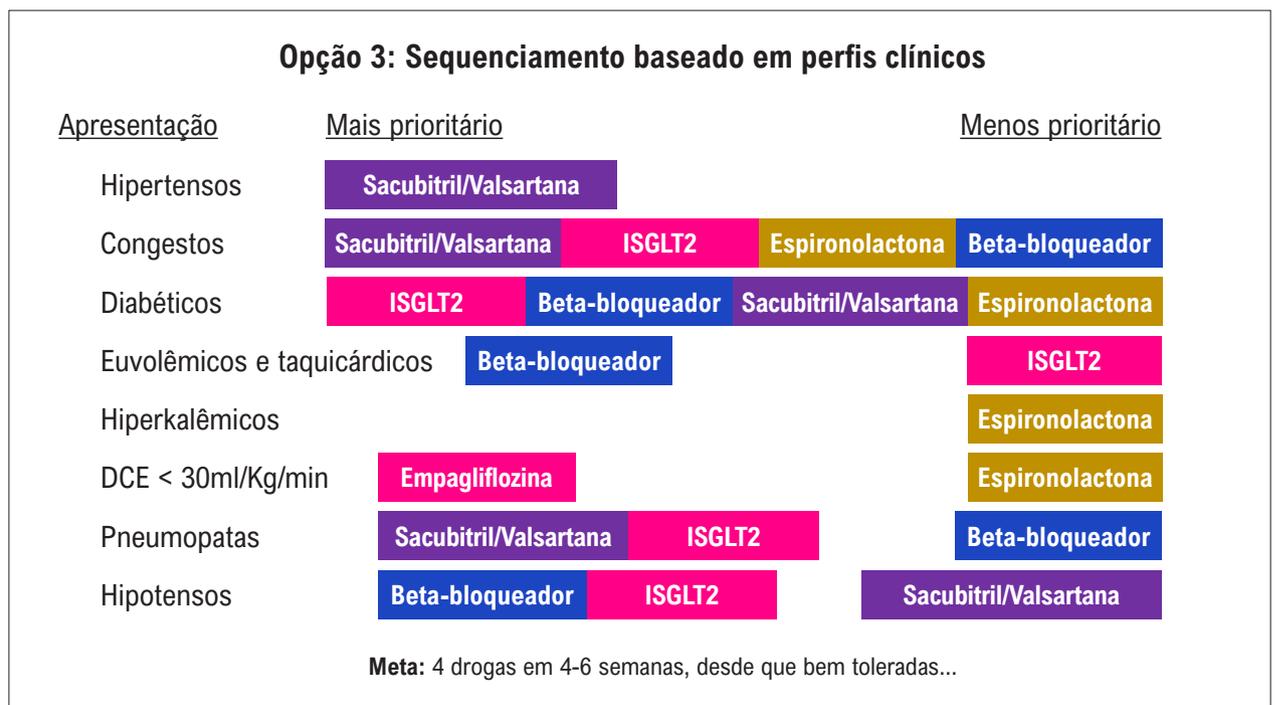


Figura 3 – Sequenciamento do tratamento de IC baseado em perfis clínicos. ISGLT2: Inibidores do co-transportador sódio-glicose 2; DCE: depuração de creatinina endógena.

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