

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 Alcântara 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 evoluiu 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 e 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 CF) 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.

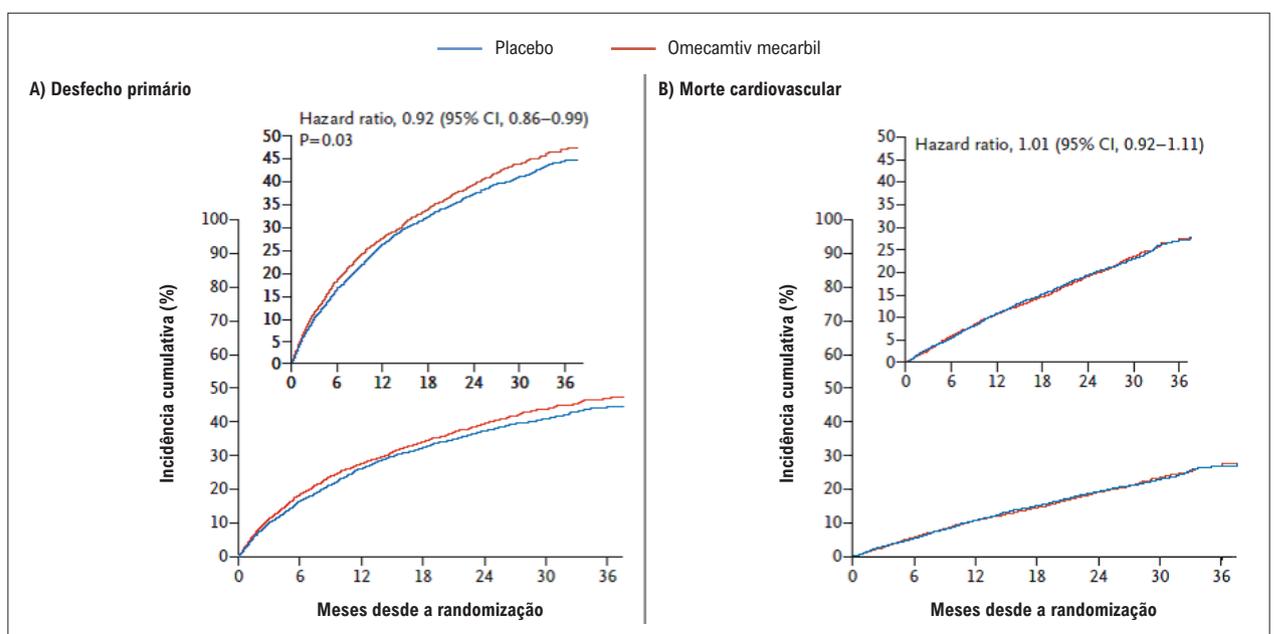


Figura 1 – Desfechos primário e secundário de morte cardiovascular do estudo GALACTIC-HF

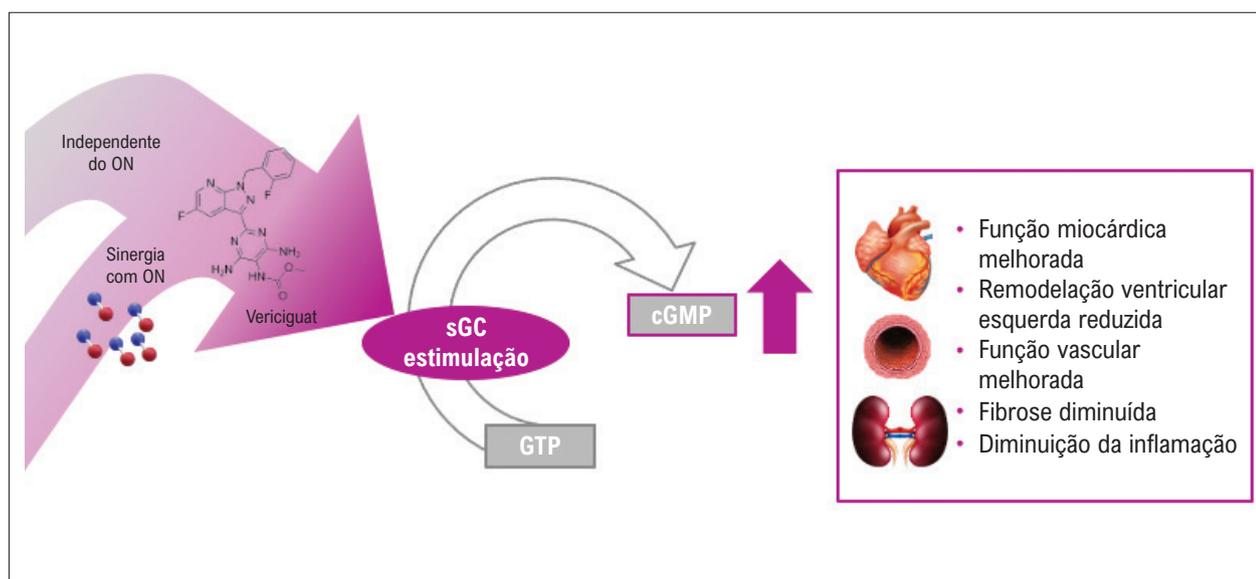


Figura 2 – Mecanismo de ação do vericiguat (adaptado de Armstrong et al.⁹ e Gheorghiade et al.¹⁰)

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-

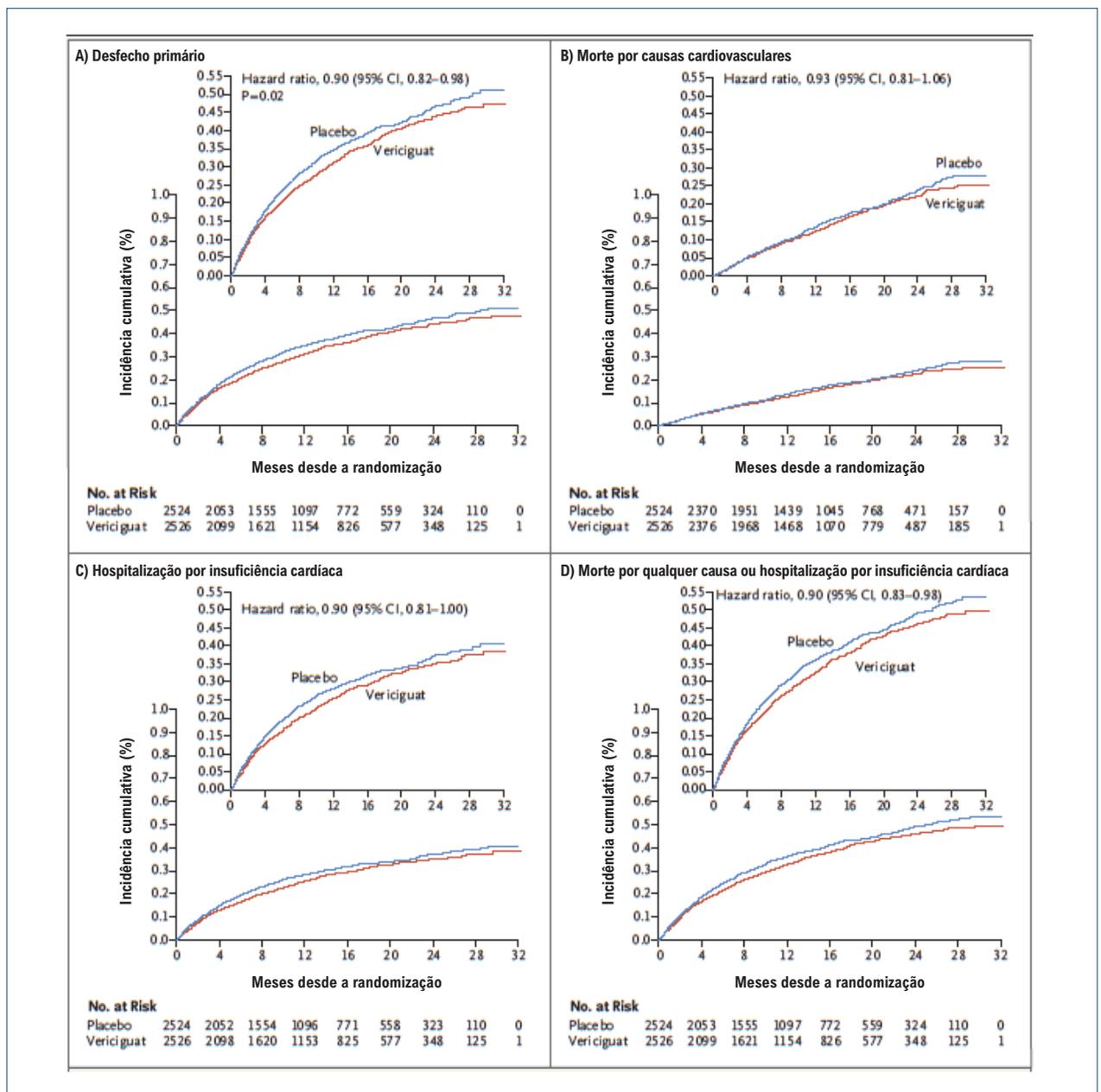


Figura 3 – Estimativas da incidência do resultado primário e secundário.

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

escalonadas, 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

- 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.
- 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.
- 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.
- Psołka 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gheorghiadu 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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