

Sequenciamento Farmacológico na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Uma Abordagem Baseada em Fenótipos Clínicos

Clinical Profile-Based Pharmacological Sequencing for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Evandro Tinoco Mesquita,^{1,2,3,4}  Eduardo Thadeu de Oliveira Correia,¹ Letícia Mara dos Santos Barbeta¹

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ – Brasil

Instituto Cardiovascular do Complexo Hospitalar de Niterói,² Niterói, RJ – Brasil

PROCEPI-DASA³ Niterói, RJ – Brasil

6ª enfermaria Santa Casa,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) tradicionalmente é categorizada em fenótipos de acordo com a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo, sendo que um desses fenótipos é a IC com FE preservada (ICFEp; FE $\geq$ 50%).¹ Nas últimas décadas, surgiram uma infinidade de tratamentos medicamentosos que reduzem as taxas de mortalidade e hospitalização por IC com FE reduzida. No entanto, embora a ICFEp represente cerca de 50% dos casos de IC, até o momento, apenas a empagliflozina demonstrou reduzir a hospitalização por IC e nenhum medicamento reduziu o risco de morte cardiovascular em ensaios clínicos randomizados (ECRs).² Uma hipótese que pode explicar a falta de tratamentos que reduzam os desfechos concretos na ICFEp é a variedade de fenótipos que constituem a ICFEp como síndrome.³ Considerando esse cenário, neste artigo, discutimos evidências de ECRs e análises post-hoc de ECRs que podem ajudar a melhorar os desfechos de ICFEp, auxiliar os médicos e preparar o caminho para futuros ECRs.

Fenótipos clínicos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

A ICFEp é uma síndrome clínica resultante da interação de múltiplas comorbidades que levam a estados inflamatórios e produzem anormalidades cardíacas e extracardíacas.³ Devido à diversidade de comorbidades que podem levar à ICFEp, essa síndrome clínica é altamente heterogênea, o que, portanto, pode explicar por que os ECRs que investigam um tratamento único não conseguiram reduzir a mortalidade cardiovascular em pacientes com ICFEp.³

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Antagonistas Adrenérgicos Beta; Digoxina.

Correspondência: Evandro Tinoco Mesquita •

Hospital Universitário Antônio Pedro - R. Marquês de Paraná, 303. CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: etmesquita@gmail.com

Artigo recebido em 25/02/2022, revisado em 25/02/2022, aceito em 07/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220014>

Estudos anteriores, que usaram técnicas de aprendizado de máquina, identificaram diferentes fenogrupos que consistem em uma combinação de características clínicas (hipertensão pulmonar, congestão pulmonar, fibrilação atrial, fraqueza muscular esquelética e incompetência cronotrópica),^{4,5} conforme ilustrado na Figura 1. Além das características clínicas diferentes, esses fenogrupos têm prognóstico diferente e também parecem responder de modo diferente aos tratamentos clínicos.^{4,5} Portanto, classificar os pacientes com ICFEp em fenogrupos, de acordo com suas características clínicas, pode constituir um aspecto fundamental para orientar o tratamento clínico.

Tratamentos medicamentosos baseados em evidências para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Como mencionado anteriormente, embora haja uma variedade de medicamentos que melhoram os desfechos para IC com FE reduzida, isso não ocorre para ICFEp. Uma etapa fundamental do manejo da ICFEp é tratar etiologias e comorbidades (p. ex., hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana, obesidade, anemia, doença renal crônica, etc.).¹ Isso pode não apenas reduzir a progressão da doença, mas também reduzir a hospitalização por IC.¹ Em relação às terapias modificadoras da doença, apenas a empagliflozina tem evidências robustas de um ECR para justificar seu uso para tratar ICFEp.² No entanto, análises post-hoc de ECRs indicam que outros tratamentos medicamentosos também podem reduzir os desfechos na ICFEp. Isso é ilustrado principalmente pelo ensaio clínico TOPCAT, no qual a espironolactona não reduziu o desfecho primário em pacientes com ICFEp em comparação com placebo, embora tenha sido eficaz entre pacientes com peptídeos natriuréticos elevados.^{6,7} Além disso, surpreendentemente, os pacientes das Américas apresentaram uma redução de risco de 18% do desfecho primário, enquanto na Rússia e na Geórgia, a espironolactona não melhorou o prognóstico.⁶ Uma análise post-hoc do ensaio clínico CHAMPION também mostrou que mudanças nas terapias diuréticas e vasodilatadoras, de acordo com a pressão da artéria pulmonar, reduziram em 46% a taxa de incidência de internação por IC em ICFEp com classe III da New York Heart Association (NYHA).⁸ Portanto, isso pode indicar que os diuréticos não apenas controlam os sintomas da

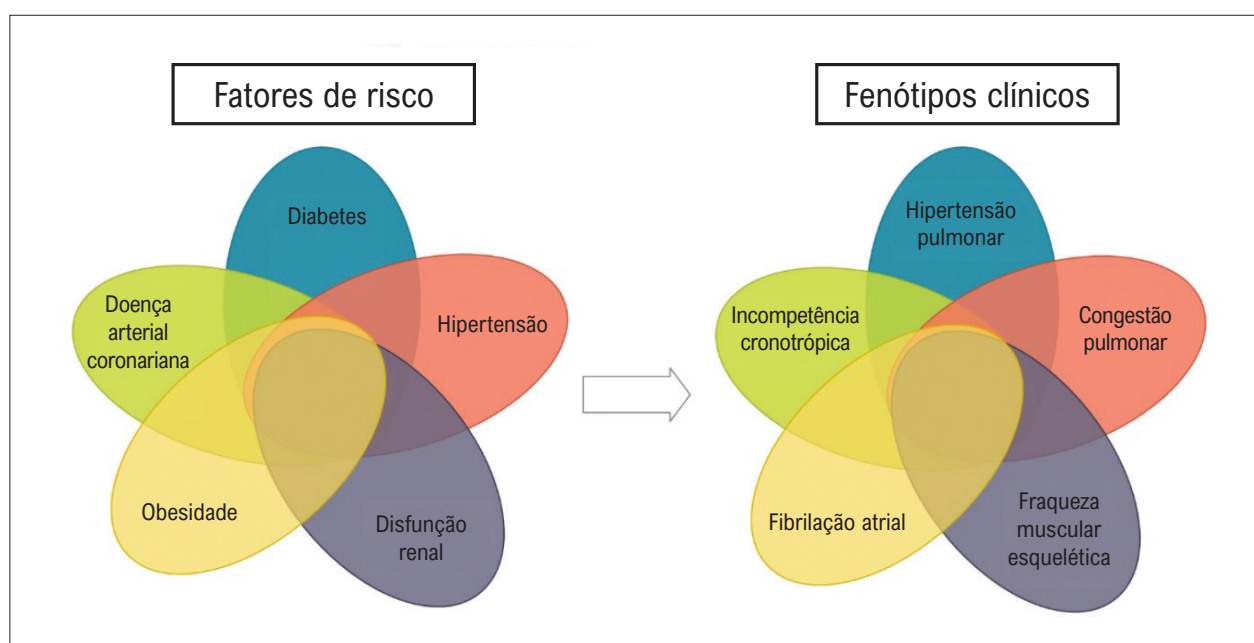


Figura 1 – Interação de fatores de risco cardiometabólicos que produzem uma combinação complexa de características clínicas constituindo fenótipos únicos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Tabela 1 – Ensaios clínico randomizados e controlados de fase III de tratamentos farmacológicos para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Estudo	Medicamento	Intervalo de FEVE	Outros critérios de inclusão	Mortalidade por todas as causas	Mortalidade por DCV	Morte por DCV ou hospitalização por IC	Hospitalização por IC
PEP-CHF	Perindopril	Índice de mobilidade da parede do VE $\geq 1,4$	IC sintomática tratada com diurético, disfunção diastólica, idade ≥ 70 anos	1,09 (0,75-1,58)	0,98 (0,63-1,53)	NR	0,86 (0,61-1,20)
CHARM-Preserved	Candesartan	$> 40\%$	NYHA II-IV, história de DCV hospitalização	NR	0,99 (0,80-1,22)	0,89 (0,77-1,03)	0,85 (0,72-1,01)
I-PRESERVE	Irbesartana	$\geq 45\%$	NYHA III-IV ou NYHA II com IC hospitalização anterior a 6 meses, idade ≥ 60 anos	1,00 (0,88-1,14)	1,01 (0,86-1,18)	0,96 (0,84-1,09)	0,95 (0,81-1,10)
PARAGON-HF	Sacubitril-valsartana	$\geq 45\%$	NYHA II-IV, atrial esquerdo aumento ou hipertrofia do VE e BNP elevado ≥ 300 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 900 pg/mL ou internação por IC nos últimos 9 meses	0,97 (0,84-1,13)	0,95 (0,79-1,16)	0,87 (0,75-1,01)	0,85 (0,72-1,00)
TOPCAT	Espironolactona	$\geq 45\%$	≥ 1 sinal de IC e ≥ 1 Sintoma de IC, hospitalização por IC nos últimos 12 meses, ou BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 360 pg/mL, idade ≥ 50 anos	0,91 (0,77-1,08)	0,90 (0,73-1,12)	0,89 (0,77-1,04)	0,83 (0,69-0,99)
EMPEROR-Preserved	Empagliflozina	$\geq 40\%$	NYHA II-IV, 18 anos ou mais, NT-proBNP > 300 pg/mL ou NT-proBNP > 900 pg/mL para pacientes com IC e FA	1,00 (0,87-1,15)	0,91 (0,76-1,09)	0,79 (0,69-0,90)	0,73 (0,61-0,88)
DIG-PEF	Digoxina	$> 45\%$	RS	0,99 (0,76-1,28)	1,00 (0,73-1,36)	0,88 (0,70-1,11)	0,79 (0,59-1,04)

DCV: doença cardiovascular; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; NT-proBNP: peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal; VE: ventrículo esquerdo.

IC, mas também podem reduzir a hospitalização por IC. Finalmente, embora o ensaio clínico PARAGON-HF não tenha mostrado benefício do sacubitril-valsartana para ICfEp, uma análise pré-especificada desse ECR mostrou que o sacubitril-valsartana reduziu o desfecho primário em mulheres com ICfEp, devido à redução da hospitalização por IC.⁹ Na Tabela 1, detalhamos os ECRs de fase III que investigaram tratamentos farmacológicos para ICfEp.

Sequenciamento farmacológico baseado em perfil clínico para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Conforme analisado acima, além do tratamento da etiologia, temos três tratamentos medicamentosos que podem beneficiar pacientes com ICfEp, com base em ECRs (empagliflozina), análise post-hoc de ECRs (antagonistas do receptor mineralocorticoide, ARM) e evidências indiretas de ECRs (diuréticos).^{2,7,8} Além disso, personalizar o tratamento da ICfEp de acordo com a apresentação clínica e a presença de fatores de risco, de modo semelhante a outras síndromes, pode beneficiar os pacientes com ICfEp em vez de apenas focar em um tratamento único para todos.³ Na Tabela 2, sugerimos uma abordagem farmacológica para tratar pacientes com ICfEp de acordo com sua apresentação clínica e fatores de risco, semelhante à descrita por Shah et al.³ mas à luz de novas evidências de ECRs e análises post-hoc revisadas neste artigo.

Perspectivas

A heterogeneidade da ICfEp como síndrome pode explicar por que todos os ensaios clínicos falharam em produzir uma redução significativa da mortalidade cardiovascular nessa população. Novos ensaios clínicos que incluam uma população específica de pacientes com ICfEp com um conjunto único de características clínicas e fatores de risco podem revelar tratamentos clínicos eficazes a serem adotados pelas diretrizes de IC. Por exemplo, Park et al. demonstraram que, para pacientes com IC com FE > 40% e strain longitudinal global < 14%, o uso de betabloqueador associou-se à melhora da sobrevida, enquanto para aqueles com strain longitudinal global > 14%, isso não foi verdadeiro.¹⁰ No entanto, a caracterização dos fenótipos da ICfEp está em desenvolvimento e ainda há espaço para futuros estudos multicêntricos em larga escala, utilizando novos biomarcadores e técnicas de imagem, para melhor reconhecer os fenótipos de ICfEp.

Conclusões

Embora a ICfEp represente cerca de 50% dos casos de IC, faltam tratamentos que produzam redução da morte cardiovascular. Mudar de uma abordagem única para uma estratégia farmacológica baseada em perfil clínico pode ser essencial para produzir uma redução significativa de desfechos concretos na ICfEp. No entanto, embora

Tabela 2 – Estratégia farmacológica para insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, de acordo com perfil clínico e fatores de risco. Fenótipos clínicos e tabela adaptados de Shah et al.³

	Congestão pulmonar	Incompetência cronotrópica	Hipertensão pulmonar	Fraqueza muscular esquelética	Fibrilação atrial
Obesidade	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Estimulação atrial	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação
Diabetes	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Estimulação atrial	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Restrição calórica/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação
Hipertensão	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Estimulação atrial	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação
Disfunção renal	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário/Estimulação atrial se necessário	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres)/Ultrafiltração se necessário/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação
DAC	Diuréticos/ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização/Estimulação atrial se necessário	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização/PDE	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização/Exercícios físicos	ARM/iSGLT2/IRAN (para mulheres), IECA ou BRA/Revascularização/Cardioversão ou controle de frequência/Anticoagulação

ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; DAC: doença arterial coronariana; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; IRAN: inibidor do receptor da angiotensina-neprilissina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; PDE: inibidores de fosfodiesterase.

conceitualmente sólido, esse modelo terapêutico ainda precisa ser validado por ECRs.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Mesquita ET, Correia ETO, Barbetta LMS; Obtenção de dados: Correia ETO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Correia ETO, Barbetta LMS.

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

- 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 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
- Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for Novel Classification of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
- Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020;8(3):172-84. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
- Girerd N, Ferreira JP, Rossignol P, Zannad F. A Tentative Interpretation of the TOPCAT Trial Based on Randomized Evidence from the Brain Natriuretic Peptide Stratum Analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1411-14. doi: 10.1002/ehf.621.
- Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring Guides Management to Reduce Decompensation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):935-44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
- McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491.
- Park JJ, Choi HM, Hwang IC, Park JB, Park JH, Cho GY. Myocardial Strain for Identification of β -Blocker Responders in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(11):1462-69.e8. doi: 10.1016/j.echo.2019.06.017.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons