

## Associação entre Idade e Tratamento Medicamentoso Otimizado em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica

*Association of Age with Optimal Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure*

Vitoria A. A. Koga,<sup>1</sup> Luiza Dall'Asta,<sup>1</sup> Thiago L. P. Jacyntho,<sup>1</sup> Leonardo C. De-Marchi,<sup>1</sup> Rodrigo P. Mulinari,<sup>1</sup> Bruna A. Ladeira,<sup>1</sup> Maria E. R. F. Nemeth,<sup>1</sup> Odilson M. Silvestre,<sup>2</sup> Marcelly Gimenes Bonatto,<sup>1</sup> Lidia Ana Zytynski Moura,<sup>1</sup> Miguel Morita Fernandes-Silva<sup>3</sup>

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,<sup>1</sup> Curitiba, PR – Brasil

Universidade Federal do Acre,<sup>2</sup> Rio Branco, AC – Brasil

Universidade Federal do Paraná,<sup>3</sup> Curitiba, PR – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A adesão à terapia médica orientada por diretrizes em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) permanece subótima.

**Objetivos:** Avaliamos a associação entre idade e adesão à terapia médica orientada por diretrizes em pacientes com IC crônica e exploramos se a polifarmácia e as comorbidades podem explicar essa associação.

**Métodos:** Realizamos um estudo transversal de 374 pacientes com IC crônica e fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 50% (de 23 a 89 anos, 33% mulheres) entre 2018 e 2019. A GDMT foi definida como uso de medicamentos modificadores da doença relacionados à IC na dose-alvo de acordo com as diretrizes. Os pacientes foram classificados em 3 faixas etárias (de 23 a 57 anos, 58 a 67 anos e 68 a 89 anos).

**Resultados:** Os pacientes mais velhos eram menos propensos a receber a terapia ideal (33% versus 24% versus 15%,  $p < 0,001$  para cada faixa etária, respectivamente). Após o ajuste para possíveis fatores de confusão, as chances de receber terapia médica na dose ideal reduziram significativamente para cada aumento de década de idade (OR 0,66 [intervalo de confiança de 95% 0,48 – 0,92],  $p = 0,013$ ). A proporção dessa associação explicada por polifarmácia (0% [0% – 3,5%]) ou comorbidades (7% [0% – 41%]) foi insignificante.

**Conclusão:** Verificamos que a idade foi inversamente associada à terapia medicamentosa ideal para IC e a polifarmácia ou as comorbidades não parecem explicar isso.

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Tratamento Farmacológico; Polimedicação; Envelhecimento.

### Abstract

**Background:** The adherence to guideline-directed medical therapy in patients with heart failure (HF) remains suboptimal.

**Objectives:** We evaluated the association between age and adherence to guideline-directed medical therapy in patients with chronic HF and explored whether polypharmacy and comorbidities might explain this association.

**Methods:** We performed a cross-sectional study of 374 patients with chronic HF and left ventricle ejection fraction < 50% (23 to 89 years old, 33% women) between 2018 and 2019. GDMT was defined as using HF-related disease-modifying medications at the target dose according to guidelines. Patients were classified in 3 age groups (23 to 57, 58 to 67, and 68 to 89 years old).

**Results:** Older patients were less likely to receive optimal therapy (33% versus 24% versus 15%,  $p < 0.001$  for each age category, respectively). After adjusting for potential confounders, the chances of receiving medical therapy at optimal dose significantly reduced for each age-decade increase (OR 0.66 [95% confidence interval 0.48 – 0.92],  $p = 0.013$ ). The proportion of this association that was explained by polypharmacy (0% [0% – 3.5%]) or comorbidities (7% [0% – 41%]) was negligible.

**Conclusion:** We found that age was inversely associated with optimal drug therapy for HF, and polypharmacy or comorbidities do not appear to explain this.

**Keywords:** Heart Failure; Drug Therapy; Polypharmacy; Aging.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Miguel Morita Fernandes-Silva •

Departamento de Clínica Médica – Universidade Federal do Paraná – Rua General Carneiro, 181, 10º andar. CEP 80060-900, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: miguelmorita@ufpr.br

Artigo recebido em 17/11/2021, revisado em 16/12/2021, aceito em 11/03/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220050>

## Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) afeta 26 milhões de pessoas ao redor do mundo e sua prevalência está aumentando.<sup>1</sup> Os custos são notáveis e aumentarão consideravelmente com o envelhecimento da população. A IC apresenta alta morbimortalidade e o tratamento com diferentes classes de medicamentos pode melhorar a sobrevida desses pacientes, conforme demonstrado em ensaios clínicos.<sup>2-10</sup> A terapia com esses medicamentos nas doses-alvo semelhantes às utilizadas em ensaios são primordiais para modificar o curso natural da doença e tem sido recomendada por diretrizes relacionadas à IC, que foi denominada terapia médica orientada por diretrizes (GDMT, sigla em inglês).<sup>11</sup>

Apesar das evidências substanciais acumuladas nas últimas 3 décadas, a adesão à GDMT permanece baixa. Um estudo prévio mostrou que apenas 1% dos pacientes elegíveis com IC receberam simultaneamente as doses-alvo de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA)/bloqueador do receptor da angiotensina (BRA)/inibidores da neprilisina e antagonistas do receptor de angiotensina II (INRA), betabloqueador e antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) para terapia recomendada pelas diretrizes.<sup>12</sup> A falha em atingir a dose-alvo tem sido associada a pior sobrevida.<sup>13</sup> As razões para a baixa adesão à GDMT são complexas e provavelmente multifatoriais. Alguns estudos exploraram esses motivos e sugeriram que a otimização de medicamentos parece ser menor entre os pacientes idosos com IC, quando comparados aos mais jovens, mas outros fatores também podem desempenhar um papel na baixa adesão ao tratamento, como renda baixa e analfabetismo em saúde.<sup>14-16</sup> No entanto, faltam estudos que avaliem as taxas de adesão à GDMT em países de baixa e média renda.

Portanto, visamos analisar a relação entre idade e GDMT em pacientes com IC atendidos em uma instituição de um país de média renda. Também exploramos se o número de medicamentos prescritos (polifarmácia) e o número de comorbidades ajudariam a explicar essa associação, já que podem contribuir para a baixa adesão ao tratamento.

## Métodos

### População do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal aprovado pelo comitê de ética institucional local sob protocolo número 3.227.412. Foram incluídos pacientes consecutivos maiores de 18 anos encaminhados ao Ambulatório de Insuficiência Cardíaca da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, centro universitário terciário dedicado ao atendimento especializado de pacientes com IC do Sistema Único de Saúde (SUS), durante o período de maio de 2018 a fevereiro de 2019 em Curitiba, Paraná. Todos foram diagnosticados inicialmente com IC e receberam tratamento médico em unidades básicas de saúde do SUS. Os pacientes devem ser encaminhados ao centro especializado se forem internados por IC ou considerados refratários ao tratamento médico. Os critérios de inclusão foram diagnóstico prévio de IC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)

inferior a 50%, medida por ecocardiograma realizado nos últimos 12 meses. Os pacientes foram abordados durante sua consulta de rotina e todos os dados foram coletados durante a consulta e nos prontuários. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito. Foram excluídos aqueles que se recusaram a participar do estudo ou apresentavam informações insuficientes, como dados ausentes no ecocardiograma ou exames laboratoriais.

### Exposição

A idade dos pacientes foi definida de acordo com a data de nascimento registrada no prontuário e avaliada como uma variável contínua. Os pacientes também foram classificados em 3 grupos de acordo com os tercis de idade: o primeiro tercil de 23 a 57 anos, o segundo de 58 a 67 anos e terceiro de 68 a 89 anos.

### Desfecho

O desfecho foi a proporção de pacientes em GDMT, ou seja, em uso de tratamento médico ideal conforme recomendado pela *Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda de 2018*.<sup>17</sup> Os pacientes foram considerados em GDMT se estivessem em uso dos seguintes medicamentos na dose-alvo de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (Tabela Suplementar 1): 1) um betabloqueador específico para IC (carvedilol, succinato de metoprolol ou bisoprolol); 2) um ACEI, ARB ou INRA; e 3) uma ARM se sintomáticos (classe funcional II a IV da New York Heart Association [NYHA]).

### Outras covariáveis

Foram obtidos dos prontuários médicos: sexo, etiologia da IC, classe funcional da NYHA e níveis sanguíneos de creatinina. A pressão arterial foi aferida durante a visita do paciente conforme recomendado pelas diretrizes internacionais.<sup>11,17</sup> A estatura foi aferida na posição ortostática com um antropômetro calibrado e o peso sistematicamente medido em uma balança calibrada. Foi calculado o índice de massa corporal (IMC) como o peso (quilogramas) dividido pela altura (metros) ao quadrado.

O tempo do diagnóstico de IC foi o período em meses entre o diagnóstico de IC e a data em que o paciente foi incluído no estudo. O momento do diagnóstico foi estimado durante a entrevista do paciente com base na primeira internação por IC ou quando o paciente começou a apresentar sintomas típicos de IC e foi informado que tinha IC, o que ocorresse primeiro.

Estimamos a gravidade da doença por meio do cálculo do escore de risco do Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC), que é um escore que prediz a mortalidade de 1 e 3 anos em pacientes com IC.<sup>18,19</sup> Esse escore combina 13 variáveis clínicas independentes como FEVE, idade, pressão arterial sistólica (PAS), IMC, níveis de creatinina, classe NYHA, sexo, tabagismo atual, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), primeiro diagnóstico de IC > 18 meses, betabloqueador e IECA/BRA (Tabela Suplementar 2).

### Polifarmácia e comorbidades

Definimos a polifarmácia como o uso de medicamentos pertencentes a classes farmacológicas diferentes daquelas na definição da GDMT (ou seja, IECA, BRA, ARM, INRA ou betabloqueador específico para IC).<sup>11,17</sup> Eles incluem medicamentos relacionados à IC, como ivabradina, digoxina, diurético de alça, tiazídico, hidralazina e nitratos, além de comorbidades, como estatinas, antiarrítmicos, anticoagulantes, aspirina, clopidogrel e outros. Por exemplo, se o paciente estava tomando enalapril, carvedilol, digoxina, furosemida, estatina e aspirina, a polifarmácia deve ser contada como 4. Como fazem parte da definição da GDMT, o enalapril e o carvedilol não foram considerados como polifarmácia.

O número de comorbidades foi definido de acordo com a presença de hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana, doença renal crônica e DPOC.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à distribuição gaussiana dos dados e comparadas entre os 3 tercís de idade usando ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis. As variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos por meio do teste do qui-quadrado. Para avaliar a associação independente entre idade e GDMT, realizamos análise de regressão logística multivariada com idade como variável contínua ajustada para sexo, IMC, etiologia da IC, FEVE, PAS, frequência cardíaca, classe funcional da NYHA III/IV, escore MAGGIC e níveis sanguíneos de creatinina. Por fim, adicionamos ao modelo a polifarmácia e as comorbidades como potenciais mediadores para a associação entre idade e GDMT com base na hipótese prévia de que pacientes idosos podem tomar maior número de medicamentos e/ou ter mais comorbidades, o que pode levar a uma menor otimização do tratamento para IC devido a efeitos colaterais de medicamentos e falta de adesão. Modelos de equações estruturais foram construídos para avaliar os efeitos diretos e indiretos da idade e estimar a porcentagem do efeito total que é mediado pela polifarmácia. Todas as análises foram realizadas no programa Stata versão 15 (Stata Corp, College Station, Texas, EUA).

## Resultados

### População do estudo

Avaliamos 504 pacientes com IC entre o período de maio de 2018 a fevereiro de 2019. Foram excluídos aqueles com FEVE  $\geq$  50% (n = 123) ou dados ausentes (n = 7), resultando em 374 pacientes para a presente análise. A idade média dos pacientes foi de  $61 \pm 12$  (de 23 a 89) anos; 21 (6%) pacientes eram octogenários e 33% eram mulheres. A Tabela 1 apresenta as características dos pacientes de acordo com os tercís de idade. Pacientes mais velhos apresentavam IMC mais baixo, eram mais propensos a apresentar as etiologias isquêmica e chagásica da IC, e apresentavam níveis sanguíneos de creatinina e escore MAGGIC mais elevados, quando comparados aos mais jovens. FEVE, PAS, frequência cardíaca, classe funcional e duração da IC foram semelhantes entre os tercís de idade (Tabela 1). A proporção de pacientes em uso de inibidores do cotransportador-2 sódio-glicose foi muito

pequena (1 [0,8%], 1 [0,8%] e 2 [1,7%], valor p = 0,48, nos três tercís de idade, respectivamente).

### Idade e terapia médica orientada por diretrizes

Era menos provável que os pacientes mais velhos recebessem a terapia médica ideal de acordo com a GDMT. Para cada aumento de década de idade, a probabilidade de receber terapia médica ideal reduzia significativamente (OR 0,67 [intervalo de confiança de 95% 0,56 – 0,82], Tabela 2). Essa associação permaneceu significativa após a análise de possíveis fatores de confusão, como sexo, IMC, etiologia da IC, FEVE, PAS, frequência cardíaca, classe funcional da NYHA III/IV, escore MAGGIC e níveis sanguíneos de creatinina (OR 0,66 [intervalo de confiança de 95% 0,48 – 0,92], Tabela 2, Figuras 1 e 2). Não houve interação entre a associação de idade e GDMT e sexo (p para interação = 0,51).

### Polifarmácia e comorbidades

Os pacientes mais velhos eram mais propensos a fazerem o uso de bisoprolol em vez de carvedilol como betabloqueadores específicos para IC (Tabela 3). Também eram mais propensos a usar diuréticos de alça e estatinas (Tabela 3). O uso de IECA, BRA, ARM, digoxina, tiazida, hidralazina, nitrato, antiarrítmico, anticoagulante, aspirina e clopidogrel foram semelhantes entre os tercís de idade (Tabela 3). A proporção da associação entre idade e GDMT mediada pela polifarmácia foi de 0% (0% – 3,5%). Também analisamos o número de comorbidades (hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana, doença renal crônica e DPOC) para avaliar se uma alta proporção de comorbidades poderia explicar a associação inversa entre idade e GDMT. Constatamos que o número de comorbidades mediava apenas 7% (0% – 41%) dessa associação.

## Discussão

No presente estudo de pacientes com IC crônica em um país de renda média, constatamos que a terapia medicamentosa ideal para IC foi significativamente menor em pacientes idosos, em comparação com os mais jovens. Essa associação inversa entre idade e terapia medicamentosa ideal foi independente da frequência cardíaca, PAS e gravidade da doença. Além disso, isso não parece ser explicado pela polifarmácia nem pelo número de comorbidades, indicando complexidade do tratamento entre os idosos. É importante ressaltar que a proporção de pacientes em GDMT foi baixa em todas as idades. Nossos resultados indicam que há muito espaço para melhorar a terapia da IC na prática clínica, o que tem potencial para melhorar a sobrevida desses pacientes.

Estudos anteriores sugeriram que a idade mais avançada pode estar relacionada a menores taxas de casos que atingem as doses-alvo de medicamentos relacionados à IC.<sup>15</sup> Em um estudo do Japão, foi demonstrado que as taxas de prescrição de acordo com a GDMT foram significativamente menores em pacientes com 80 ou mais anos de idade.<sup>14</sup> Outra pesquisa de 36 países ao redor do mundo constatou uma associação inversa entre a idade e a probabilidade de receber betabloqueadores na dose-alvo em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida.<sup>15,20</sup> Também verificou que as

Tabela 1 – Características dos pacientes segundo tercil de idade

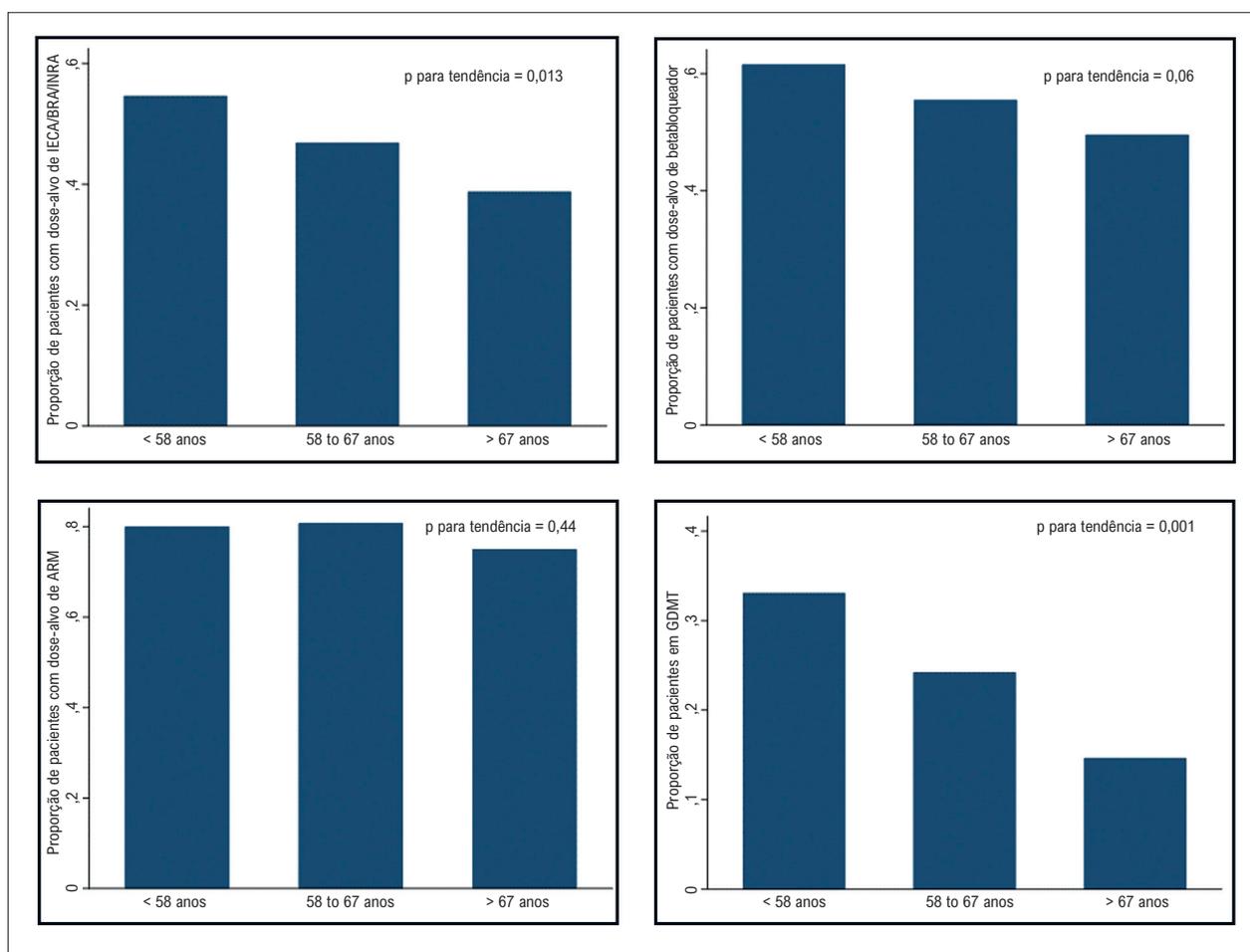
Tercis de idade	Primeiro tercil	Segundo tercil	Terceiro tercil	Valor p
	23 a 57 anos n=130	58 a 67 anos n=128	68 a 89 anos n=116	
Sexo feminino, n (%)	39 (30)	42 (32,8)	42 (36,2)	0,59
IMC, kg/m <sup>2</sup>	29,6 ± 6,6	27,9 ± 5,2	26,5 ± 4,8	< 0,001
Etiologia da IC, n(%)				< 0,001
Isquêmica	41 (31,5)	53 (41,4)	59 (50,9)	
Chagásica	5 (3,8)	9 (7,0)	15 (12,9)	
Outra	84 (64,6)	66 (51,6)	42 (36,2)	
Fração de ejeção, %	33,4 ± 8,5	33,1 ± 8,9	32,1 ± 7,9	< 0,42
PAS, mmHg	112,1 ± 19,4	109,1 ± 18,8	110,2 ± 21,3	0,48
Frequência cardíaca, bpm	73,4 ± 13,7	71,9 ± 14,1	71,5 ± 13,1	0,53
Classe funcional da NYHA 3 ou 4, n(%)	35 (26,9)	34 (26,6)	32 (27,6)	0,98
Hipertensão (%)	77 (59,2)	87 (67,9)	88 (75,9)	0,005
Diabetes (%)	31(23,8)	37 (28,9)	47 (40,5)	0,005
Doença arterial coronariana (%)	48 (36,9)	62 (48,4)	71 (61,2)	< 0,001
Doença renal crônica	9 (6,9)	16 (12,5)	27 (23,3)	< 0,001
DPOC	3 (2,3)	8 (6,2)	10 (8,6)	0,031
2 ou mais comorbidades	49 (37,7)	67 (52,3)	80 (68,9)	< 0,001
<b>Dose-alvo de acordo com GDMT, n(%)</b>				
IECA/BRA ou INRA	71(54,6)	60 (46,9)	45(38,3)	0,013
BB	80 (61,5)	71 (55,5)	57 (49,6)	0,06
ARM*	64 (80,0)	63 (80,8)	69 (75,0)	0,44
GDMT	43 (33,1)	31 (24,2)	17 (14,7)	< 0,001
Escore MAGGIC, pontos	12,9 ± 5,5	17,3 ± 6	24,2 ± 5,3	< 0,001
TFGE, mL/min per 1,73 m <sup>2</sup> **	81,7±25,3	72,6±21,2	54,9±24,4	< 0,001
Início de HF, anos	3,3 [1,4-6,0]	4,2 [1,4-7,7]	2,6 [1,2-6,0]	0,35

ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BB: betabloqueador; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; Cr: creatinina; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; GDMT: tratamento médico direcionado por diretrizes; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; IMC: índice de massa corporal; INRA: inibidores da neprilisina e antagonistas do receptor de angiotensina II; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; TFGE: taxa de filtração glomerular estimada. \*Somente para pacientes sintomáticos. \*\*TFGE foi estimado pela fórmula CKD-EPI.30

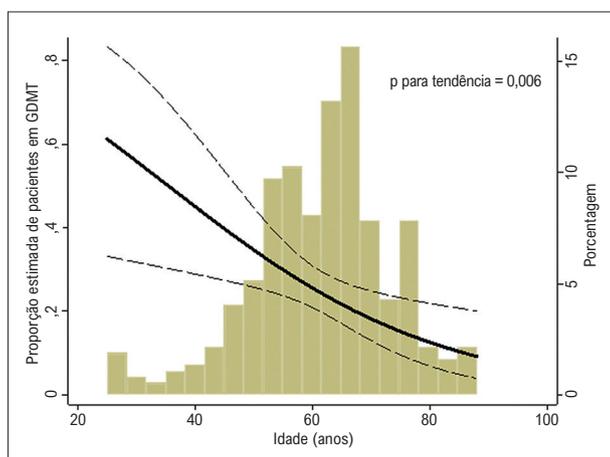
Tabela 2 – Associação entre idade e terapia médica orientada por diretrizes após ajustar para potenciais fatores de confusão

	N	OR	IC de 95%	Valor p
<b>Idade, para cada aumento de 10 anos</b>				
Não ajustado	374	0,67	(0,56-0,82)	<0,001
Ajustado para modelo 1	358	0,71	(0,57-0,88)	0,02
Ajustado para modelo 2	334	0,66	(0,48-0,92)	0,013

Modelo 1: Ajustado para sexo, índice de massa corporal, etiologia da insuficiência cardíaca, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, classe funcional da NYHA III/IV e níveis sanguíneos de creatinina. Modelo 2: Ajustado para Modelo 1 + escore MAGGIC. IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio.



**Figura 1** – Proporção de pacientes na dose-alvo de cada medicamento para insuficiência cardíaca conforme recomendado pelas diretrizes por tercil de idade. ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; GDMT: terapia médica orientada por diretrizes; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e antagonistas do receptor de angiotensina II.



**Figura 2** – Associação entre tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca de acordo com as diretrizes e idade após ajuste para potenciais fatores de confusão. GDMT: terapia médica orientada por diretrizes. \*Ajustado para sexo, índice de massa corporal, etiologia da insuficiência cardíaca, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, classe funcional da New York Heart Association III/IV, escore MAGGIC e níveis sanguíneos de creatinina.

taxas de uso de IECA e betabloqueadores na dose-alvo foram bastante baixos (28% e 15%, respectivamente) e a adesão às diretrizes variou em diferentes regiões do mundo, o que pode ser resultado de diferentes aspectos culturais e econômicos.<sup>15</sup> Embora tenham incluído 5 continentes, os países da América do Sul foram sub-representados nessa pesquisa. Nosso estudo descreve as taxas de prescrições de medicamentos baseadas em diretrizes para IC em uma cidade brasileira, acrescentando que pacientes mais velhos também eram menos propensos a receber a terapia médica ideal.<sup>20</sup> Por outro lado, constatamos taxas mais altas de IECA e betabloqueadores na dose-alvo do que esses relatos anteriores, provavelmente refletindo pacientes atendidos em um centro de referência para IC, com acesso gratuito a medicamentos.

Os motivos para menor prescrição de acordo com as diretrizes em pacientes idosos são multifatoriais. Tem sido sugerido que os pacientes idosos são propensos à hipotensão e bradicardia e estes foram motivos importantes para a não prescrição de medicamentos recomendados pelas diretrizes na pesquisa QUALIFY.<sup>15</sup> No entanto, não constatamos diferenças significativas na PAS e na frequência cardíaca entre os tercis de idade em nosso estudo e as taxas de GDMT

Tabela 3 – Associação entre uso de medicamentos e faixa etária

	Primeiro tercil	Segundo tercil	Terceiro tercil	Valor p
	23 a 57 anos n=130	58 a 67 anos n=128	68 a 89 anos n=116	
<b>Medicamentos modificadores da doença</b>				
Carvedilol, n(%)	98 (75,4)	86 (67,2)	66 (56,9)	0,002
Succinato de metoprolol, n(%)	11 (8,5)	11 (8,6)	12 (10,3)	0,61
Bisoprolol, n(%)	18 (13,8)	27 (21,1)	35 (30,2)	0,002
IECA, n(%)	67 (51,5)	55 (43)	48 (41,4)	0,11
BRA, n(%)	34 (26,2)	47 (36,7)	30 (25,9)	0,98
INRA, n(%)	24 (18,5)	22 (17,2)	27 (23,3)	0,36
ARM, n(%)	103 (79,2)	98 (76,6)	88 (75,9)	0,53
<b>Outros medicamentos relacionados à IC</b>				
Ivabradina, n(%)	16 (12,3)	3 (2,3)	4 (3,4)	0,003
Digoxina, n(%)	34 (26,2)	24 (18,8)	24 (20,7)	0,29
Diurético de alça, n(%)	88 (67,7)	88 (68,8)	90 (77,6)	0,09
Tiazida, n(%)	19 (14,6)	15 (11,7)	10 (8,6)	0,15
Hidralazina, n(%)	32 (24,6)	29 (22,7)	21 (18,1)	0,22
Nitrato, n(%)	31 (23,8)	25 (19,5)	23 (19,8)	0,43
<b>Outros medicamentos</b>				
Estatina, n(%)	75 (57,7)	93 (72,7)	90 (77,6)	<0,001
Antiarrítmico, n(%)	14 (10,8)	5 (3,9)	9 (7,8)	0,34
Anticoagulante, n(%)	31 (23,8)	27 (21,1)	37 (31,9)	0,16
Aspirina, n(%)	63 (48,5)	79 (61,7)	66 (56,9)	0,17
Clopidogrel, n(%)	10 (7,7)	8 (6,2)	14 (12,1)	0,24

ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; IC: insuficiência cardíaca; INRA: inibidores da neprilisina e antagonistas do receptor de angiotensina II.

permaneceram menores entre os idosos após o ajuste para esses parâmetros.<sup>15</sup> Portanto, pode haver outros fatores, por exemplo, a preocupação com os efeitos adversos e a inércia do tratamento, que ajudam a explicar a menor otimização do tratamento nessa população. Existe um “paradoxo risco-tratamento” bem documentado na IC, onde pacientes com maior risco de mortalidade tendem a receber menos prescrição de GDMT.<sup>12,21</sup> Pacientes idosos geralmente são mais complexos, com doença mais grave e comorbidades, apresentando maior risco de mortalidade. Essa complexidade resulta em condições mais instáveis e mais difíceis de manejar e os médicos podem se sentir inseguros em otimizar os medicamentos relacionados à IC. Além disso, os pacientes idosos podem ser menos propensos a relatar dispnéia de esforço e os médicos são menos propensos a relatar dispnéia de esforço e os médicos são menos propensos a otimizar o tratamento quando os pacientes se declaram assintomáticos. Além disso, os médicos podem preferir medicamentos que melhorem os sintomas, com menos efeitos adversos potenciais, em vez de prescrever medicamentos que melhorem a sobrevida em pacientes idosos.<sup>20</sup>

A complexidade do tratamento devido à maior prevalência de comorbidades entre pacientes idosos também pode ser uma barreira para o tratamento médico ideal.<sup>16</sup>

O comprometimento cognitivo, que é prevalente em pacientes idosos com IC, tem sido relatado relacionado à baixa adesão à terapia medicamentosa.<sup>22</sup> Por outro lado, uma análise do estudo QUALIFY sugeriu que pacientes com IC e múltiplas comorbidades, como doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes mellitus, doença vascular e acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório, eram mais propensos a receber a dose-alvo de IECA, BRA e ARM, o que é esperado, pois essas classes de medicamentos também são indicadas para essas condições.<sup>15</sup> Isso sugere que a presença dessas comorbidades pode realmente contribuir para o tratamento medicamentoso ideal para IC. Apesar da evidência mista, nossos resultados sugerem que nem a polifarmácia nem o número de comorbidades foram responsáveis pela associação entre idade e tratamento medicamentoso ideal na IC.

Embora sejam excluídos da maioria dos estudos, os pacientes idosos com IC provavelmente se beneficiam da GDMT.<sup>23-25</sup> Um estudo observacional mostrou que a GDMT foi associada à menor mortalidade em pacientes idosos com IC e essa associação foi consistente entre os pacientes com 80 anos, ou mais, de idade.<sup>24</sup> Nosso estudo destaca que há muito espaço para melhorar a sobrevida de pacientes com IC

na prática clínica, principalmente pacientes idosos. Esforços devem ser feitos para aumentar as taxas de GDMT na prática clínica, melhorando a formação médica e reduzindo a inércia médica. Por exemplo, uma estratégia chamada “começar baixo, ir devagar” para titulação dos medicamentos e fornecimento de reforços educacionais frequentes podem ajudar a atingir a dose alvo de medicamentos para IC em pacientes idosos.<sup>25,26</sup> Adicionalmente, políticas públicas podem ajudar a melhorar a comunicação e estabelecer metas para a GDMT em pacientes com IC. A divulgação de diretrizes de cardiologia e intervenções multidimensionais de melhoria de desempenho específicas da prática foram associadas a um aumento no uso da GDMT.<sup>15,27</sup> Uma intervenção multinível que aumenta o apoio social de familiares e profissionais de saúde e integra diferentes modelos de atenção, como atendimento domiciliar, telemedicina, atenção primária e clínicas de IC, podem ajudar os pacientes a lidar com a complexidade do tratamento e melhorar o tratamento médico.<sup>20,25,28,29</sup> Taxas melhores de GDMT ajudam a reduzir as hospitalizações, com impacto econômico significativo.

Nosso estudo apresenta algumas limitações que merecem atenção. Trata-se de um estudo transversal, o que nos impede de estabelecer uma sequência temporal relacionando o envelhecimento dos pacientes e o uso de doses ótimas de medicamentos. Além disso, este desenho de estudo está sujeito ao viés de sobrevivência. Também não podemos excluir a possibilidade de que as diferenças e relações observadas se devam a outras variáveis de confusão que não foram mensuradas, por exemplo, renda e escolaridade. Além disso, trata-se de um estudo unicêntrico com pacientes do SUS e diagnóstico prévio de IC e FEVE abaixo de 50% podem não necessariamente refletir práticas de outros centros. As seguintes características específicas da nossa população estudada devem ser destacadas: cerca de 75% em classe funcional da NYHA I e II, o que pode refletir melhora dos sintomas após o tratamento; 20% dos pacientes usavam INRA, embora esse medicamento tivesse custos elevados e não fosse fornecido pelo governo no momento do estudo; quase um terço usou BRA, embora devam ser usados apenas em

pacientes intolerantes a IECA. Por fim, o termo “polifarmácia” tem sido definido de maneiras diferentes na literatura, mais comumente como o uso de 5 ou mais medicamentos e nenhuma definição padrão tem sido estabelecida.<sup>30</sup>

### Conclusão

No presente estudo de pacientes com IC verificamos que, em geral, as taxas de terapia medicamentosa para IC de dose-alvo foram baixas. Essas taxas foram significativamente mais baixas nos pacientes idosos, quando comparadas aos mais jovens e isso não parece ser explicado pela polifarmácia ou pela maior presença de comorbidades entre os idosos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes-Silva MM; Obtenção de dados: Koga VAA, Dall’Asta L, Jacyntho TLP, DeMarchi LC, Mulinari RP, Ladeira BA, Nemeth MERF; Análise e interpretação dos dados: Koga VAA, Fernandes-Silva MM; Análise estatística: Dall’Asta L, Fernandes-Silva MM; Redação do manuscrito: Koga VAA, Dall’Asta L, Jacyntho TLP, DeMarchi LC, Mulinari RP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Silvestre OM, Bonatto MG, Moura LAZ, Fernandes-Silva MM.

### 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.

## Referências

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.
2. 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.
3. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04440-2.
4. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)11181-9.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
9. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
10. 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.

11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
12. 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.
13. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Gheorghiade M, Liu Y, Mehra MR, et al. Incremental Reduction in Risk of Death Associated with use of Guideline-Recommended Therapies in Patients with Heart Failure: A Nested Case-Control Analysis of IMPROVE HF. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(1):16-26. doi: 10.1161/JAHA.111.000018.
14. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Izumi Y, et al. Current use of Guideline-based Medical Therapy in Elderly Patients Admitted with Acute Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and its Impact on Event-free Survival. *Int J Cardiol*. 2017;235:162-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.070.
15. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, Filippatos GS, Mengelle B, Ponikowski P, et al. Physicians' Adherence to Guideline-recommended Medications in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Data from the QUALIFY Global Survey. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):514-22. doi: 10.1002/ejhf.510.
16. Cobretti MR, Page RL 2nd, Linnebur SA, Deiningner KM, Ambardekar AV, Lindenfeld J, et al. Medication Regimen Complexity in Ambulatory Older Adults with Heart Failure. *Clin Interv Aging*. 2017;12:679-86. doi: 10.2147/CIA.S130832.
17. 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.
18. Khanam SS, Choi E, Son JW, Lee JW, Youn YJ, Yoon J, et al. Validation of the MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) Heart Failure Risk Score and the Effect of Adding Natriuretic Peptide for Predicting Mortality After Discharge in Hospitalized Patients with Heart Failure. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206380. doi: 10.1371/journal.pone.0206380.
19. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting Survival in Heart Failure: A Risk Score Based on 39 372 Patients from 30 Studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.
20. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS, et al. Physicians' Guideline Adherence is Associated with Better Prognosis in Outpatients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The QUALIFY International Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1414-23. doi: 10.1002/ejhf.887.
21. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, et al. Treatment and Risk in Heart Failure: Gaps in Evidence or Quality? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(3):309-15. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.879478.
22. Dolansky MA, Hawkins MA, Schaefer JT, Sattar A, Gunstad J, Redle JD, et al. Association between Poorer Cognitive Function and Reduced Objectively Monitored Medication Adherence in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9(12):e002475. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.002475.
23. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-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.
24. Seo WW, Park JJ, Park HA, Cho HJ, Lee HY, Kim KH, et al. Guideline-directed Medical Therapy in Elderly Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Cohort Study. *BMJ Open*. 2020;10(2):e030514. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030514.
25. Guerra F, Brambatti M, Matassini MV, Capucci A. Current Therapeutic Options for Heart Failure in Elderly Patients. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1483873. doi: 10.1155/2017/1483873.
26. van der Wal MH, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ. Non-compliance in Patients with Heart Failure; How can we Manage it? *Eur J Heart Fail*. 2005;7(1):5-17. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.04.007.
27. Oliveira HSB, Corradi MLG. Aspectos Farmacológicos do Idoso: Uma Revisão Integrativa de Literatura. *Rev Med*. 2018;97(2):165-76. doi:10.11606/issn.1679-9836.v97i2p165-17.
28. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, et al. Improving Evidence-based Care for Heart Failure in Outpatient Cardiology Practices: Primary Results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). *Circulation*. 2010;122(6):585-96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934471.
29. Flesch M, Erdmann E. The Problem of Polypharmacy in Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2006;8(3):217-25. doi: 10.1007/s11886-006-0037-7.
30. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*. 2011;32(2):75-9.

