

Onde Estão os Benefícios do Tratamento da IC Aguda a Luz da Medicina Baseada em Evidências?

Where are the Benefits of Treating Acute HF in Light of Evidence-Based Medicine?

Carlos Eduardo Lucena Montenegro,^{1,2}  Marcelly Bonatto,³  Jefferson Luis Vieira,⁴  Fabiana G. Marcondes-Braga,⁵  Lídia Ana Zytynski Moura⁶ 

Universidade de Pernambuco – Miocardiopatias/ Transplante cardíaco,¹ Recife, PE – Brasil

Hospital Esperança Recife, Rede D'Or,² Recife, PE – Brasil

Santa Casa de Curitiba,³ Curitiba, PR – Brasil

Hospital de Messejana – Unidade de Transplante e Insuficiência Cardíaca,⁴ Fortaleza, CE – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR),⁶ Curitiba, PR – Brasil

Nos últimos 35 anos, a cardiologia, especialmente o campo da insuficiência cardíaca (IC), presenciou uma verdadeira revolução terapêutica baseada em evidências científicas. Primeiro, com os vasodilatadores, passando para a hipótese fisiopatológica neuro-humoral com os inibidores da ECA (IECA), betabloqueadores, antagonistas mineralocorticoides e, mais recentemente, inibidores da neprilisina e inibidores da SGLT2, houve uma redução da morbimortalidade raramente vista na história da medicina. No entanto, praticamente todas as evidências associadas a essa impressionante redução de eventos vem às custas de benefícios nos pacientes com IC crônica. O tratamento da IC aguda, apesar de uma inequívoca plausibilidade biológica, não demonstrou o mesmo sucesso quando foi testado à luz das melhores evidências científicas.¹ Mas onde falhou a medicina baseada em evidências?

O primeiro ponto a ser discutido é a heterogeneidade dos pacientes com IC aguda. Nesse espectro, podemos ter desde indivíduos com alterações súbitas de pressão arterial ou pacientes com um quadro de infarto agudo do miocárdio, levando a disfunção ventricular, até pacientes com disfunção ventricular crônica, com descompensação recente dos mecanismos compensatórios da sua doença.² Ainda nesse tópico, precisamos entender que a mesma síndrome pode envolver desde casos extremamente congestos até pessoas com hipovolemia, emergências hipertensivas ou estados de má perfusão extremos, levando cada fenômeno a tratamentos e prognósticos diversos.³

Talvez o ponto onde poucas pessoas discordem é o da utilidade dos diuréticos na IC aguda, especialmente os de alça. O principal estudo testando os diuréticos de alça nesse cenário foi o DOSE-HF,⁴ contudo esse ensaio testou a furosemida endovenosa contra ela mesma, devido a extrema plausibilidade biológica de seu uso, avaliando esquemas de intensificação da dose ou frequência de administração; o DOSE-HF mostrou apenas melhora de sinais

de congestão com as “altas doses”, definidas como 2,5 vezes a dose oral previamente utilizada. Mais recentemente, os estudos CLOROTIC⁵ e ADVOR⁶ demonstraram melhores resultados na descongestão dos pacientes, quando, respectivamente, hidroclorotiazida e acetazolamida foram adicionadas aos diuréticos de alça em pacientes com IC aguda, mas ambas sem resultados em mortalidade ou outros desfechos duros.

Devido ao benefício dos inibidores da SGLT-2 no tratamento crônico da IC e sua atuação no túbulo contorcido proximal, estudos tem se dedicado a avaliar seu papel na associação com diuréticos de alça para descongestão. Até o momento, os resultados ainda são conflitantes, mas admite-se um bom perfil de segurança com potencial de aumentar o débito urinário embora com menor natriurese em relação aos tiazídicos. Não existem ainda estudos com associação de inibidores da SGLT-2 e acetazolamida ou tiazídicos, o que deve ser realizado nos próximos anos já que com a introdução dessa classe no tratamento da IC crônica, grande parte dos pacientes serão hospitalizados em uso dessas medicações.^{7,8}

Em pacientes com baixo débito e má perfusão, o uso de inotrópicos é amplamente aceito como uma terapia de resgate. Porém, quando analisamos os ensaios que os testam, os resultados são desanimadores. Entre as drogas mais usadas dessa classe, a dobutamina não tem sequer um grande ensaio. O inibidor da fosfodiesterase 3, milrinone, foi avaliado no estudo OPTIME-CHF, o qual não demonstrou diferença em dias de internamento com o seu uso, sugerindo malefício em pacientes com cardiomiopatia isquêmica.^{9,10} Já o sensibilizador de canais de cálcio, levosimendan, até demonstrou benefício em 30 dias no estudo LIDO,¹¹ em relação a melhora de parâmetros hemodinâmicos e mortalidade, mas ao ser avaliado numa amostra populacional maior e em prazo mais longo no estudo SURVIVE, não mostrou qualquer eficácia.¹²

Tudo isso pode ser explicado pelo fato de que a má perfusão nos pacientes com IC aguda, não necessariamente resulta de baixo débito cardíaco, mas sim de uma hiperativação simpática, levando a uma intensa vasoconstrição periférica, o que pode nos levar a crer que os vasodilatadores seriam a bola da vez. Neseritide (ASCEND-HF), Ularitide (TRUE-AHF), Serelaxina (RELAX-AHF-2) e uma estratégia múltipla com hidralazina, nitratos, IECA ou bloqueadores do receptor da angiotensina (GALACTIC) foram testados sem nenhum desfecho duro positivo.¹³⁻¹⁶ No entanto, os vasodilatadores mais usados na prática clínica (especialmente

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Medicina baseada em evidências.

Correspondência: Carlos Eduardo Lucena Montenegro •

Universidade de Pernambuco – Miocardiopatias/ Transplante cardíaco - Rua dos Palmares, s/n. CEP 50100-010, Recife, PE - Brasil

E-mail: ce_montenegro@yahoo.com.br

Artigo recebido em 14/11/2023, revisado em 17/11/2023, aceito em 17/11/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230085>

o nitroprussiato de sódio) foram testados em ensaios menores e com resultados mais promissores, principalmente em pacientes com baixo débito cardíaco, justificando a premissa de que a má perfusão tenha uma fisiopatologia menos intuitiva nesse cenário. Mullens et al. demonstraram que o uso do nitroprussiato em pacientes com baixo débito, levou a uma maior melhora hemodinâmica, com menor necessidade de inotrópicos e menos disfunção renal, e até menor mortalidade por todas as causas.¹⁷

Após a compensação hemodinâmica e a correção do fator causal da agudização, inicia-se uma fase chamada transição de cuidados, na qual o paciente é preparado para alta hospitalar. Nessa fase é fundamental que pelo menos 3 medidas sejam instituídas pois se traduzem em melhora prognóstica: a) garantir euvolemia, evitando-se ao máximo desospitalizar o paciente com congestão residual ou subclínica; b) introduzir as drogas modificadoras de doença, pilares do tratamento farmacológico responsáveis pela efetiva redução de morbimortalidade na

doença; c) programar um retorno pós alta precoce, idealmente entre 7-14 dias. Recentemente o estudo STRONG-HF demonstrou que após a hospitalização por IC a instituição de uma estratégia intensiva de titulação das medicações modificadoras de doença associada a uma monitorização próxima é capaz de reduzir morte por qualquer causa ou hospitalização por IC, ressaltando mais uma vez a importância de seguir o cuidado do paciente, especialmente no período vulnerável.¹⁸

E talvez, seja nesse ponto, onde os benefícios do tratamento da IC aguda estejam mais presentes. Não necessariamente em uma droga ou uma intervenção terapêutica isolada, mas sim, em buscar uma estratégia de otimização terapêutica padronizada, ágil, agressiva e que permita que os pacientes na fase pós-alta hospitalar se beneficiem dos tratamentos já consagrados para a IC crônica (os 4 pilares). Afinal, quando uma IC aguda se torna uma IC crônica?

Referências

1. Lee DS, Mamdani MM, Austin PC, Gong Y, Liu PP, Rouleau JL, et al. Trends in Heart Failure Outcomes and Pharmacotherapy: 1992 To 2000. *Am J Med*. 2004;116(9):581-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.025.
2. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute Heart Failure Syndromes: Current State and Framework for Future Research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.590091.
3. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical Assessment Identifies Hemodynamic Profiles that Predict Outcomes in Patients Admitted with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797-804. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00309-7.
4. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
5. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Izquierdo MC, Marteles MS, Martel AC, et al. Combining Loop with Thiazide Diuretics for Decompensated Heart Failure: The CLOROTIC Trial. *Eur Heart J*. 2023;44(5):411-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehac689.
6. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022;387(13):1185-95. doi: 10.1056/NEJMoa2203094.
7. Schulze PC, Bogovik J, Westphal J, Aftanski P, Haertel F, Grund S, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038.
8. Yeoh SE, Osmanska J, Petrie MC, Brooksbank KJM, Clark AL, Docherty KF, et al. Dapagliflozin Vs. Metolazone in Heart Failure Resistant to Loop Diuretics. *Eur Heart J*. 2023;44(31):2966-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehad341.
9. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-Term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure: a Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;287(12):1541-7. doi: 10.1001/jama.287.12.1541.
10. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart Failure Etiology and Response to Milrinone in Decompensated Heart Failure: Results from the OPTIME-CHF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):997-1003. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02968-6.
11. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Levosimendan Compared with Dobutamine in Severe Low-Output Heart Failure (the LIDO Study): a Randomised Double-Blind Trial. *Lancet*. 2002;360(9328):196-202. doi: 10.1016/s0140-6736(02)09455-2.
12. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan Vs Dobutamine for Patients with Acute Decompensated Heart Failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(17):1883-91. doi: 10.1001/jama.297.17.1883.
13. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa1100171.
14. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, et al. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1956-64. doi: 10.1056/NEJMoa1601895.
15. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, et al. Effects of Seralaxin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(8):716-26. doi: 10.1056/NEJMoa1801291.
16. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients with Acute Heart Failure: the GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(23):2292-302. doi: 10.1001/jama.2019.18598.
17. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB, et al. Sodium Nitroprusside for Advanced Low-Output Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):200-7. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.083.
18. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Up-Titration of Guideline-Directed Medical Therapies for Acute Heart Failure (STRONG-HF): a Multinational, Open-Label, Randomised, Trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938-52. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.



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