

Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Nova Era do Tratamento Farmacológico

Emerging Topics in Heart Failure: New Era of Pharmacological Treatment

Fabiana G. Marcondes-Braga,¹ Felix J. A. Ramires,^{1,2} Estêvão Lanna Figueiredo,³ José Albuquerque Figueiredo Neto,⁴ Luís Beck-da-Silva,^{5,6} Salvador Rassi⁷

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor.HCFMUSP),¹ São Paulo, SP - Brasil
Hospital do Coração (HCOR),² São Paulo, SP - Brasil

Instituto Orizonti e Hospital Vera Cruz,³ Belo Horizonte, MG - Brasil

Universidade Federal do Maranhão (UFMA),⁴ São Luís, MA - Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,⁵ Porto Alegre, RS - Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁶ Porto Alegre, RS - Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás,⁷ Goiânia, GO - Brasil

Carta científica referente ao Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Introdução

Nas últimas décadas, avanços no tratamento farmacológico e no uso de dispositivos implantáveis trouxeram mudanças no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFEr). No entanto, ainda existe risco residual e alta morbimortalidade. Novas medicações, com ação em diferentes mecanismos fisiopatológicos, complementam a ação sobre o sistema neuro-humoral e remodelamento e seus benefícios ocorrem em adição à terapia padrão otimizada. A tabela 1 descreve os principais estudos sobre o tratamento medicamentoso da IC.

Terapia Padrão Otimizada

Sistema Renina-angiotensina-aldosterona (IECAs/ BRAs/ AMRs)

Estudos de desfechos clínicos importantes, como mortalidade e hospitalização, evidenciaram a fundamental importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com a atenuação da ação da angiotensina (AngII), utilizando os Inibidores da enzima de conversão da angiotensinal (IECAs) ou os bloqueadores do receptor da AngII (BRAs), sendo esses últimos indicados em intolerantes aos IECAs.

Além da atenuação da ação da AngII, os antagonistas mineralocorticoides (ARMs) também se mostraram fundamentais na modulação do SRAA, tanto em pacientes mais sintomáticos (CF III-IV, NYHA) quanto naqueles com menos sintomas (CFII).

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Tratamento Farmacológico, Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Reduzida.

Correspondência: Salvador Rassi •

Rua T-36, 3229 apto 300. CEP 74223-055, Setor Bueno, Goiânia, GO - Brasil
E-mail: srassi@cardiol.br

Artigo recebido em 14/10/2020, revisado em 14/10/2020, aceito em 14/10/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201106>

Inibição da Nephilina (associada ao bloqueio do receptor de AngII)

Mais recentemente, a atenuação da ação deletéria da AngII, associada ao efeito protetor dos peptídeos natriuréticos, utilizando uma nova classe de fármacos, os inibidores da nephilina e dos receptores da AngII (INRAs), cuja molécula atualmente disponível é o sacubitril/valsartana, mostrou-se superior aos IECAs, tanto na redução de mortalidade quanto de hospitalização por IC (HIC). Inicialmente, era indicada em substituição aos IECAs/BRAs apenas em pacientes ambulatoriais que se mantivessem sintomáticos (CFII-III, NYHA). Novos dados sustentam a possibilidade de início de tratamento com sacubitril/valsartana, ao invés de IECAs/BRAs, em pacientes com IC nova, assim como em pacientes ainda internados por IC descompensada após estabilização.

Bloqueio do Sistema Nervoso Simpático

Apesar dos avanços terapêuticos recentes, os β -bloqueadores (carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol) continuam fundamentais no tratamento da ICFEr, por comprovadamente reduzirem sintomas, morte (por todas as causas, por IC e súbita) e hospitalizações em pacientes sintomáticos ou com disfunção ventricular assintomática.⁸⁻¹⁰ Devem ser iniciados em todos os pacientes, associados aos bloqueadores do SRAA, em doses reduzidas e tituladas àquelas utilizadas nos ensaios clínicos.

Terapias farmacológicas adicionais

Nitrato/Hidralazina

A associação de nitrato e de hidralazina demonstrou ser efetiva na redução de desfechos sólidos, mortalidade total e HIC em pacientes autodeclarados negros. A associação pode ainda ser indicada para pacientes que apresentam piora da função renal e/ou hipercalemia em uso de IECA/BRA/INRA.

Ivabradina

A ivabradina inibe seletivamente a corrente I_f no tecido do nó sinusal, reduzindo a frequência cardíaca (FC), que é

Tabela 1 – Resumo dos principais estudos envolvendo tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca

Estudos	População	Desfecho primário	NNT‡
β-bloqueadores			
CIBIS II ⁹	Bisoprolol* 10 mg/d	2.647 pacientes NYHA III-IV FEVE ≤ 35% Seguimento: 16 m	Mortalidade por todas as causas RRR = 34% 18
MERIT HF ⁸	Succinato de metoprolol* 200 mg/d	3.991 pacientes NYHA II-IV FEVE ≤ 40% Seguimento: 12 m	Mortalidade por todas as causas RRR = 34% 27
COPERNICUS ¹⁰	Carvedilol* 25 mg 2xd	2.289 pacientes NYHA IV FEVE < 25% Seguimento: 11 m	Mortalidade por todas as causas RRR = 35% 15
IECAs/BRAS			
SOLVD ²	Enalapril* 10 mg 2xd	2.569 pacientes NYHA CF II-IV FEVE ≤ 35% Seguimento: 37 m	Mortalidade de todas as causas RRR = 16% 22
CHARM ³	Candesartana* 32 mg/d	2.028 pacientes NYHA CF II-IV FEVE < 40% Seguimento: 37 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 27% 14
AMR			
RALES ⁴	Espironolactona* 25-50 mg/d	1.663 pacientes NYHA CF III-IV FEVE ≤ 35% Seguimento: 24 m	Mortalidade de todas as causas RRR = 30% 10
EMPHASIS ⁵	Eplerenone* 25-50 mg/d	2.737 pacientes NYHA CF II FEVE ≤ 35% Seguimento: 21 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 37% 13
INRA			
PARADIGM-HF ⁶	Sacubitril-Valsartana† 200 mg 2xd	8.442 pacientes NYHA CF II-IV FEVE < 40% / FEVE ≤ 35% Seguimento: 27 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 20% 21
Vasodilatadores diretos			
A-HEFT ¹¹	Hidralazina 225 mg/d + Dinitrato de Isossorbida* 120 mg/d	1.050 pacientes negros NYHA III e IV FEVE ≤ 35%, ou FEVE < 45% se DDVE > 6.5 cm ou > 2,9 cm/m ² Seguimento: 18 m	Morte por qualquer causa, primeira HIC e mudança na qualidade de vida Mortalidade total RRR = 43% 25
Inibidores If			
SHIFT ¹²	Ivabradina* 5 – 7,5 mg 2xd	6.558 pacientes NYHA II - IV FEVE < 35% Ritmo sinusal / FC > 70 Seguimento: 23 m	Morte cardiovascular ou HIC RRR = 18% 26
Digitálicos			
DIG ¹³	Digoxina* 0,25 mg/d	6.800 pacientes NYHA II - III FEVE < 45% Seguimento: 37 m	Mortalidade geral Ausência de redução NA
Inibidores SGLT2			
DAPA-HF ¹⁴	Dapagliflozina* 10 mg/dia	4.744 pacientes NYHA II-IV FEVE < 40% Seguimento: 18 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 26% 21
EMPEROR-Reduced ¹⁵	Empagliflozina* 10 mg/dia	3.730 pacientes NYHA II-IV FEVE < 40% Seguimento: 16 m	Mortalidade cardiovascular ou HIC RRR = 25% 19
Estimuladores da guanilato ciclase			
VICTORIA ¹⁶	Vericiguat* 10 mg/d	5.050 pacientes NYHA II, III ou IV FEVE < 45% Seguimento: 11 m	Morte cardiovascular ou primeira HIC RRR = 10% 24

*Versus Placebo. †Versus Enalapril. ‡NNT: definido para desfecho primário / morte por todas as causas no tempo total de seguimento. iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; HIC: hospitalização por INRA; inibidores da neprilísina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II; BB: betabloqueadores; AMR: antagonistas mineralocorticoides; NYHA: New York Heart Association; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; iSGLT2: inibidores do cotransporte de sódio e glicose 2; FC: frequência cardíaca.

um marcador de eventos em IC e um alvo terapêutico. Associa-se à redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou HIC em pacientes em ritmo sinusal, sintomáticos, com FC \geq 70bpm e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) \leq 35%), sendo esse benefício basicamente por redução de HIC.

Digoxina

O uso de digoxina em pacientes com ICFeR foi avaliado na década de 90 e não se associou à redução de mortalidade em relação ao placebo. Houve, no entanto, redução das HIC. O efeito da digoxina e o seu lugar no tratamento contemporâneo da IC é desconhecido. Parece ser mais segura e efetiva na redução dos sintomas quando usada em baixas doses, guiada pelo nível plasmático e taxa de filtração glomerular (TFG).

Inovações no Tratamento Farmacológico

Inibidores de SGLT2

Os benefícios dos iSGLT2 na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores e de HIC em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) foram observados inicialmente com a empagliflozina. Subsequentemente, diferentes iSGLT2 também demonstraram redução de HIC em pacientes diabéticos. Diante desses achados, os iSGLT2 foram avaliados em pacientes com IC.

No DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), 4.744 pacientes com ICFeR foram randomizados para receber dapagliflozina ou placebo além da terapia padrão, sendo 41,8% com DM2. O desfecho primário de morte cardiovascular ou agravamento da IC foi significativamente menor no grupo dapagliflozina (26% de redução). Quando analisados separadamente, houve redução significativa tanto na morte cardiovascular (18% de redução) quanto na piora da IC (30% de redução), independentemente de DM2. Tais resultados revelam uma nova terapia para IC, já aprovada para essa finalidade.

O Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) avaliou a empagliflozina versus placebo, além da terapia padrão, em 3.730 pacientes com ICFeR, sendo 50,2% com DM2. Os pacientes apresentavam IC mais grave do que aqueles no DAPA-HF, com média de FEVE de 27% contra 31%, sendo que mais de 70% dos pacientes tinham FEVE $<$ 30%, além de maior nível mediano de NT-proBNP (1.907 vs 1.437 pg/mL). Houve redução de 25% do desfecho primário de morte cardiovascular ou HIC a favor da empagliflozina. Quando analisados separadamente, não houve redução de morte cardiovascular, resultado diferente daquele observado no DAPA-HF. Novamente, o benefício foi visto independentemente da presença de DM2.

Esses dados confirmam os resultados do DAPA-HF e reforçam a justificativa para o uso de iSGLT2 em pacientes com ICFeR, para redução dos sintomas, melhora da qualidade de vida, redução do risco de hospitalização e morte cardiovascular.

Estimuladores da Guanilato Ciclase Solúvel (GCs)

Vericiguat, um novo estimulador da GCs, aumenta a produção de guanosina monofosfato (GMP) por estimulação direta da GCs, através de um sítio de ligação independente de óxido nítrico

(ON) e sensibiliza a GCs ao ON endógeno. Age suprimindo o déficit relativo de produção de GMPc que ocorre na IC.

O ensaio clínico VICTORIA (Vericiguat in patients with reduced ejection fraction) alocou 5.050 pacientes com ICFeR, FEVE $<$ 45%, CF II-IV NYHA, para receber vericiguat, via oral, ou placebo, em adição à terapia padrão. O desfecho primário, morte cardiovascular ou primeira HIC ocorreu em 35,5% versus 38,5% dos pacientes em favor do vericiguat (NNT = 24 em 11 meses). O benefício do desfecho composto deveu-se prioritariamente à redução de hospitalizações, não havendo benefício estatisticamente significativo em morte cardiovascular ou em mortalidade total.

Essa medicação tem potencial de integrar o grupo de medicações com efeito sobre sintomas e re-hospitalizações em pacientes com ICFeR, especialmente em pacientes com: hospitalizações frequentes, a despeito de terapia otimizada; pior função renal, já que o estudo considerava inclusão de pacientes com TFG $>$ 15%; ou com intolerância a outras drogas, sendo contraindicada em concomitância com nitratos.

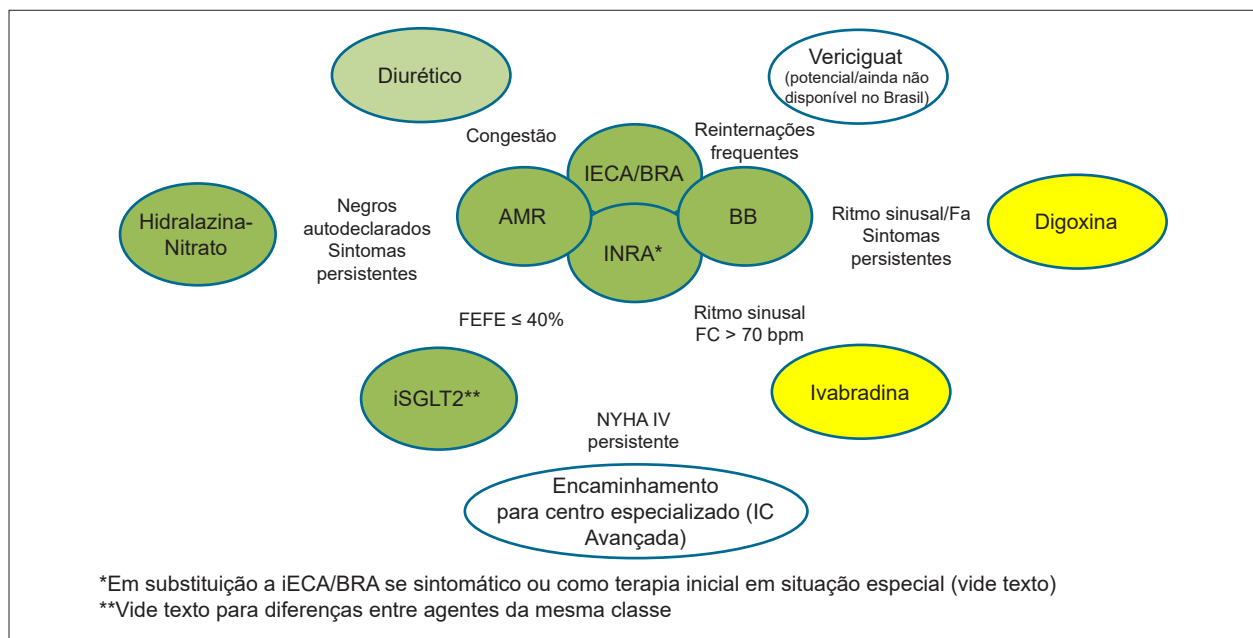
Diante das novas evidências, dispomos de amplo arsenal terapêutico (Figura 1), capaz de impactar o prognóstico de pacientes com ICFeR. Uma vez iniciada terapia tripla, a otimização de doses e a individualização do tratamento, de acordo com o perfil do paciente, deve ocorrer precocemente, sabendo que há impacto em redução de mortalidade e HIC, quando acrescidas à terapia padrão.

Lista de Participantes do Heart Failure Summit Brazil 2020 / Departamento de Insuficiência Cardíaca - DEIC/SBC

Aguinaldo Freitas Junior, Andréia Biolo, Antonio Carlos Pereira Barretto, Antônio Lagoeiro Jorge, Bruno Biselli, Carlos Eduardo Montenegro, Denilson Campos de Albuquerque, Dirceu Rodrigues de Almeida, Edimar Alcides Bocchi, Evandro Gomes dos Santos Júnior, Estêvão Lanna Figueiredo, Evandro Tinoco Mesquita, Fabiana G. Marcondes-Braga, Fábio Fernandes, Fabio Serra Silveira, Felix José Alvarez Ramires, Fernando Atik, Fernando Bacal, Flávio de Souza Brito, Germano Emilio Conceição Souza, Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro, Humberto Villacorta Jr., Jefferson Luis Vieira, João David de Souza Neto, João Manoel Rossi Neto, José Albuquerque de Figueiredo Neto, Lídia Ana Zytynski Moura, Livia Adams Goldraich, Luís Beck-da-Silva Neto, Luís Eduardo Paim Rohde, Luiz Claudio Danzmann, Manoel Fernandes Canesin, Marcelo Bittencourt, Marcelo Westerlund Montera, Marceley Gimenes Bonatto, Marcus Vinicius Simões, Maria da Consolação Vieira Moreira, Miguel Morita Fernandes da Silva, Monica Samuel Avila, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Nadine Clausell, Odilson Marcos Silvestre, Otavio Rizzi Coelho Filho, Pedro Velloso Schwartzmann, Reinaldo Bulgarelli Bestetti, Ricardo Mourilhe Rocha, Sabrina Bernadez Pereira, Salvador Rassi, Sandrigo Mangini, Silvia Marinho Martins, Silvia Moreira Ayub Ferreira, Victor Sarli Issa.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Marcondes-Braga FG, Ramires FJA, Figueiredo EL, Figueiredo Neto JA, Beck-da-Silva L, Rassi S.



*Em substituição a iECA/BRA se sintomático ou como terapia inicial em situação especial (vide texto)

**Vide texto para diferenças entre agentes da mesma classe

Figura 1 – Abordagem farmacológica da Insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. iECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; INRA: inibidores da neprililina e bloqueadores dos receptores de angiotensina II; BB: betabloqueadores; AMR: antagonistas mineralocorticoides; NYHA: New York Heart Association; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; iSGLT2: inibidores do cotransporte de sódio e glicose 2; FC: frequência cardíaca; FA: fibrilação atrial.

Potencial conflito de interesses

Fabiana G. Marcondes-Braga - recebe honorários por ministrar palestras e/ou fazer consultoria para os laboratórios Novartis, AstraZeneca e participei como subinvestigador em pesquisa clínica de Novartis e Amgen.

Felix J. A. Ramires - Recebi honorários por ministrar palestras, fazer consultoria e/ou pesquisa clínica para dos laboratórios Novartis, AstraZeneca, Amgen, Pfizer

Estêvão Lanna Figueiredo - Recebi honorários dos laboratórios Novartis, AstraZeneca, Boehringer e Bayer (palestras) e Novartis, AstraZeneca, Boehringer, Pfizer, Jansen, Bayer (pesquisa clínica)

José Albuquerque Figueiredo Neto - Recebi honorários dos laboratórios Novartis, AstraZeneca e Servier (palestras e consultoria) e Novartis (pesquisa clínica)

Luís Beck-da-Silva - Recebi honorários dos laboratórios Novartis, AstraZeneca, Servier, Boehringer, Amgen (pesquisa clínica) e AstraZeneca, Novartis e Merck (palestras).

Salvador Rassi - Recebi honorários dos laboratórios Novartis, AstraZeneca, Servier, Boehringer, Amgen para palestras, consultoria e pesquisa clínica.

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. Comitê de diretriz brasileira de insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539.
2. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992;327:685-91.
3. Granger GB, McMurray JJV, 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;362:772-6.
4. 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: 709-17
5. 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;364:11-21.
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 Sep 11;371:993-1004.
7. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med.2019;380:539-548.

8. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino JrR, Ferdinand K, et al. for the African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2049-2057.
9. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
10. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-533.
11. 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: 1995-2008.
12. 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.* DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
13. 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;382:1883-93.



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