

Terapia da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida em 2022: Os Pilares Fundamentais

Treatment of Heart Failure with reduced Ejection Fraction in 2022: The Essential Pillars

Marcelly Gimenes Bonatto,^{1,2}  Andressa de Oliveira Coiradas,¹ Lídia Ana Zytynski Moura³ 

Serviço de Insuficiência Cardíaca e Transplante de Coração, Hospital Santa Casa de Curitiba,¹ Curitiba, PR – Brasil

Hospital do Rocio,² Curitiba, PR – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,³ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) sofreu modificações ao longo dos anos com a descoberta de novos sistemas envolvidos na fisiopatologia e, portanto, de novos alvos terapêuticos. Nesse tratamento, algumas classes de medicações se tornaram fundamentais, devendo ser utilizadas em associação com o objetivo de reduzir a alta morbimortalidade da doença; portanto, são consideradas pilares no tratamento de pacientes com ICFER. Essas classes medicamentosas atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina e antagonistas dos receptores mineralocorticoides), no sistema nervoso autônomo (betabloqueadores), no sistema de peptídeos natriuréticos (inibidores de neprilisina e dos receptores de angiotensina) e no cotransportador de sódio-glicose 2 (inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2). O embasamento fisiopatológico e a evidência científica que demonstra o benefício dessas medicações especificamente pelo impacto nos resultados dos ensaios clínicos são sumarizados de forma analítica neste artigo.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa que representa um problema de saúde mundial, cada vez mais frequente. Caracteriza-se pela interação entre lesão miocárdica e mecanismos neuro-humorais compensatórios, com consequentes efeitos deletérios à estrutura e ao funcionamento cardíaco a longo prazo.¹ Apesar dos avanços no tratamento, as taxas de hospitalização em 1 ano permanecem em torno de 31,9%, com a mortalidade anual de 7,2%.²

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II; Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose.

Correspondência: Marcelly Gimenes Bonatto •

Av. Silva Jardim 2939, apt 81. CEP 80240-020, Curitiba, PR – Brasil

E-mail: marcellybonatto@gmail.com

Artigo recebido em 31/01/2022, revisado em 01/02/2022,

aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220003>

O tratamento da doença inicialmente baseou-se em um modelo hemodinâmico, no qual buscava-se aumento da contratilidade miocárdica (inotrópicos e digital) e redução de pré-carga (diuréticos) e pós-carga (vasodilatadores diretos). Apesar de oferecer melhora sintomática aos pacientes, esse modelo de tratamento não reduziu significativamente a progressão e a mortalidade da doença.

Anos mais tarde, com a descoberta dos mecanismos neuro-hormonais envolvidos na fisiopatologia, o entendimento da doença mudou, e o uso da modulação neuro-hormonal como alvo terapêutico trouxe expressiva melhora de morbimortalidade. Nesse período, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), betabloqueadores (BB) e antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) formaram o que chamamos de “terapia tripla”. Em 2014, com a descoberta de sacubitril/valsartana, um novo sistema passou a integrar o tratamento da doença: o sistema de peptídeo natriurético com resultados superiores ao bloqueio isolado do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Recentemente, uma nova classe de medicações, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2), demonstraram efeitos clínicos importantes no tratamento da doença com redução de morbidade, mortalidade e hospitalizações quando associados ao tratamento padrão, formando, portanto, uma “terapia quádrupla” para o tratamento da ICFER (Figura 1).^{1,3}

Dados do Sistema Único de Saúde (SUS) revelaram que, no período de 2008 a 2019, houve 3.085.359 hospitalizações por IC – correspondendo a um terço do total das hospitalizações cardiovasculares desse intervalo de tempo. Foi observada redução no número de hospitalizações clínicas; porém, os gastos por assistência aos pacientes com IC aumentaram em 32%, considerando a IC responsável pela maior parte dos custos relacionados às hospitalizações clínicas das doenças cardiovasculares.⁴

As propostas terapêuticas descritas neste artigo são consideradas como pilares fundamentais para o tratamento da IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), embasados cientificamente nos estudos mais importantes de ICFER, visando facilitar a aplicabilidade clínica de forma simples e concisa e melhorando o tratamento dos pacientes com esse diagnóstico.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) – IECA, BRA e MRA

O SRAA atua de forma precoce e intensa na ICFER. Na vigência de disfunção ventricular levando à redução de débito cardíaco, ocorre ativação simpática com vasoconstrição periférica e redução da perfusão renal, estimulando a produção de renina

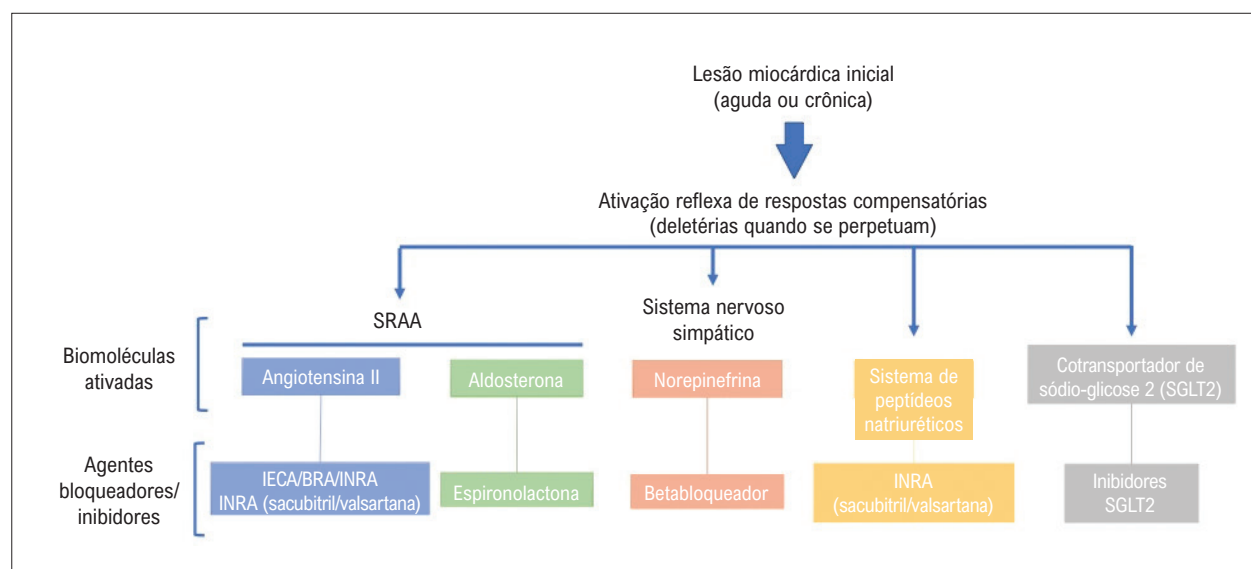


Figura 1 – Os pilares do tratamento da ICFeR. BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina II; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; INRA: inibidores da neprilisina e receptores da angiotensina; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

que metaboliza o angiotensinogênio produzido no fígado em angiotensina I.

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é responsável pela transformação da angiotensina I em angiotensina II. Esta, por sua vez, é um potente vasoconstritor, levando a aumento da pressão arterial, aumento da pós-carga, ativação simpática, taquicardia, vasoconstricção renal com retenção de sal e água com aumento da pré-carga e, assim, restauração do débito cardíaco.

Entretanto, com o tempo, esse estímulo passa de compensatório a deletério, promovendo hipertrofia celular, apoptose e fibrose miocárdica, estimulando, assim, a progressão da doença.

A modulação desse sistema inclui os IECAs, que agem inibindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II, e os BRAs, que agem no bloqueio seletivo do receptor AT1 da angiotensina II. Os BRAs não interferem na degradação de bradicinina, reduzindo um dos efeitos colaterais mais indesejados dos IECAs, que é a tosse.

A ativação da angiotensina II também estimula a liberação de aldosterona pelas glândulas suprarrenais, que promove retenção de sal e água (aumento do volume sanguíneo circulante) e aumento de pressão arterial, respostas que inicialmente são importantes para a restauração do débito cardíaco, mas que, com o passar do tempo, levam a hipervolemia, sintomas de congestão, aumento das pressões de enchimento, lesão celular direta por aumento do estresse oxidativo, depósito de colágeno na matriz extracelular, hipertrofia e fibrose miocárdica e vascular, resultando em progressão do remodelamento cardíaco.

A modulação dos efeitos da aldosterona é realizada através dos antagonistas ARM. No Brasil, o único ARM disponível é a espironolactona, uma droga com ação antimineralocorticoide forte, antiandrogênica moderada e inibidora da esteroidogênese leve. Esse fármaco age inibindo de forma competitiva os canais de troca sódio-potássio dependentes de aldosterona, provocando natriurese com alta concentração de sódio e retenção de potássio.

O uso de ARM na ICFeR é muito importante na redução da mortalidade, morbidade e hospitalização, sendo complementar ao bloqueio do SRAA promovido com IECA ou BRA.⁵⁻⁷

Essas medicações foram testadas em uma série de estudos clínicos que demonstraram sua importância no tratamento da ICFeR com benefícios em redução da morbidade e mortalidade e melhora na qualidade de vida dos pacientes (Tabelas 1, 2 e 3).

Sistema nervoso autônomo (SNA) – betabloqueadores

A ativação do sistema nervoso autônomo (SNA) é uma das primeiras respostas do organismo após a diminuição do débito cardíaco, aumentando a produção e liberação de catecolaminas. Dessa forma, há um aumento da contratilidade, da frequência cardíaca e da vasoconstricção sistêmica e uma diminuição da complacência venosa, mantendo, assim, um débito cardíaco mais adequado. Ocorre, portanto, uma atenuação do sistema parassimpático e uma hiperativação simpática. A longo prazo, a hiperatividade simpática pode aumentar a demanda miocárdica de O₂, predispondo a arritmias ventriculares e ativando vias de sinalização de hipertrofia e apoptose, ligadas ou não ao SRAA, estabelecendo o círculo vicioso de agravamento da IC. A ativação prolongada desse sistema leva à redução de receptores beta-adrenérgicos no coração, reduzindo sua capacidade de cronotropismo. A concentração de norepinefrina é diretamente proporcional à gravidade da disfunção cardíaca e inversamente proporcional à sobrevida. Devido a seu grande papel na fisiopatologia e na progressão da ICFeR, o SNA é um alvo de tratamento da doença.^{5,18,19}

Um dos pilares mais importantes no tratamento da IC, os BB, modificou a história natural da doença, possibilitando redução da mortalidade cardiovascular em 30%,¹⁴ assim como redução da morbidade e remodelamento reverso do ventrículo esquerdo (VE). Devem ser iniciados em pacientes ao diagnóstico de IC com fração de ejeção reduzida, estáveis e euolêmicos o mais precocemente possível.

Tabela 1 – Principais estudos avaliando uso de IECA na ICFeR

Estudos IECA	CONSENSUS ⁸	SOLVD-Treatment ⁹	SOLVD-Prevention ¹⁰
Ano	1987	1991	1992
Intervenção	Enalapril x placebo	Enalapril x placebo	Enalapril x placebo
Período (seguimento)	1985-1986 (188 dias)	1986-1989 (4,4 meses)	1986-1990 (37,4 meses)
N.º pacientes	253	2.569	2.737
Características da população	IC NYHA IV com cardiomegalia	IC NYHA I-IV FEVE ≤ 35%	IC NYHA I e II FEVE ≤ 35%
Desfecho primário	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas
Resultados	Enalapril mostrou redução de mortalidade total de 40% em 6 meses e 31% em 12 meses em relação ao placebo.	Enalapril mostrou redução de 16% na mortalidade total e 26% em morte ou hospitalização por IC em relação ao placebo.	Enalapril sem diferença em relação ao placebo quanto à mortalidade, porém reduziu em 20% o risco morte ou internação por IC.

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 2 – Principais estudos avaliando uso de BRA na ICFeR

Estudos BRA	ELITE II ¹¹	Val-HeFT ¹²	CHARM- Added ¹³	CHARM- Alternative ¹⁴
Ano	2000	2001	2003	2003
Intervenção	Losartana x captopril	Valsartana x placebo	Candesartana x placebo	Candesartana x placebo
Período (seguimento)	1997-1998 (18,5 meses)	1997-1999 (23 meses)	1999-1999 (41 meses)	1999-2001 (33,7 meses)
N.º pacientes	3.152	5.010	2.548	2.028
Características da população	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% > 60 anos	IC NYHA II-IV FEVE < 40% 93% em uso de IECA	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% Todos os pacientes em uso de IECA	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% Nenhum paciente em uso de IECA
Desfecho primário	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte cardiovascular e hospitalização por IC	Morte cardiovascular e hospitalização por IC
Resultados	Não houve diferenças significativas na mortalidade por todas as causas ou morte súbita entre os dois grupos de tratamento.	Redução de 18% no desfecho combinado (morte, parada cardíaca com ressuscitação, hospitalização por IC e necessidade de inotrópico ou vasodilatadores EV) e melhoria de qualidade de vida em relação ao placebo, especialmente no subgrupo sem uso de IECA ou betabloqueadores.	A adição de Candesartana reduziu em 15% a ocorrência do desfecho primário em relação ao placebo, em pacientes com ICFeR já em uso de IECA.	Candesartana reduziu em 23% a ocorrência do desfecho primário em relação ao placebo.

BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; EV: endovenoso; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

Os estudos que avaliaram os efeitos dessa terapêutica nos pacientes com IC com fração reduzida podem ser consultados na Tabela 4.

Sistema peptídeos natriuréticos (SPN) – INRA

Os peptídeos natriuréticos (PN) são biomarcadores produzidos pelos átrios e ventrículos quando há estresse da parede ventricular e estiramento das fibras miocárdicas. Os PN, em especial o tipo B (BNP), possuem um conjunto

complexo de efeitos, afetando os rins, vasos, coração, funções endócrinas, crescimento celular e remodelamento cardíaco. No sistema renal, induzem aumento da filtração glomerular e diminuição da reabsorção tubular de sódio e água, protegendo o rim e aumentando a natriurese. No sistema cardiovascular, promovem a vasodilatação e, através da regulação local da síntese de colágeno, possuem efeitos antirremodelamento, com redução da hipertrofia celular e fibrose. Desse modo, agem de maneira a antagonizar os

Artigo de Revisão

Tabela 3 – Principais estudos avaliando uso de ARM na ICFeR

Estudos ARM	RALES ¹⁵	EPHESUS ¹⁶	EMPHASIS-HF ¹⁷
Ano	1999	2003	2010
Intervenção	Espironolactona x Placebo	Eplerenone x placebo	Eplerenone x placebo
Período(seguimento)	1995-1996 (2 anos)	1999-2001 (1 ano e 4 meses)	2006-2010 (21 meses)
N.º pacientes	1.663	6.642	2.737
Características da população	IC NYHA III ou IV FEVE ≤ 35%	IAM recente (3-14 dias) FEVE ≤ 40% Sintomas de IC ou DM	IC NYHA II FEVE ≤ 30%
Desfecho primário	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte cardiovascular e hospitalização por IC
Resultados	Espironolactona foi superior ao placebo, reduzindo o desfecho primário em 30%, mortes cardiovasculares em 31% e hospitalização por causa cardiovascular em 30%.	Eplerenone foi superior ao placebo, reduzindo o desfecho primário em 15%. Houve redução de 21% de morte súbita por causas cardíacas no grupo eplerenone.	Eplerenone foi superior ao placebo, reduzindo o desfecho primário em 34%. Reduziu também mortalidade total e morte súbita.

ARM: antagonista do receptor de mineralocorticoide; DM: diabetes melito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 4 – Principais estudos avaliando uso de betabloqueadores na ICFeR e seus efeitos nesta população

Estudos betabloqueadores	US CARVEDILOL ²⁰	CIBIS II ²¹	MERIT-HF ²²	COPERNICUS ²³	SENIOR ²⁴
Ano	1996	1999	1999	2001	2005
Intervenção	Carvedilol x placebo	Bisoprolol x placebo	Succinato de metoprolol x placebo	Carvedilol x placebo	Nebivololol x placebo
Período (seguimento)	1993-1995 (12 meses)	2001-2003 (1,3 anos)	1997-1998 (1 ano)	1997-2000 (10,4 meses)	2000-2002 (21 meses)
N.º pacientes	1.094	2.647	3.991	2.289	2.128
Características da população	IC sintomática há pelo menos 3 meses FEVE ≤ 35%	Ambulatorial, NYHA III-IV FEVE ≤ 35%	NYHA II-IV FEVE ≤ 40%	IC CF IV por 2 meses FEVE < 25% Euvolemia Tratamento clínico otimizado	Idade ≥ 70 anos História de hospitalização no último ano com diagnóstico da alta de IC FEVE ≤ 35%
Desfecho primário	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas e morte por todas as causas + hospitalização por todas as causas	Morte por todas as causas	Morte por todas as causas ou hospitalização cardiovascular
Resultados	Carvedilol reduziu o desfecho primário em 65% dos pacientes. Houve também redução de 27% no risco de hospitalização por causas cardiovasculares, bem como uma redução de 38% no risco combinado de hospitalização ou morte.	Bisoprolol reduziu em 32% o desfecho primário em comparação com placebo, além de reduzir em 20% hospitalização por qualquer causa e em 29% a mortalidade cardiovascular.	Metoprolol reduziu em 34% o desfecho primário, em 38% a mortalidade cardiovascular, em 41% a morte súbita cardíaca e em 49% a mortalidade por progressão da IC. O estudo foi interrompido devido a grande benefício clínico observado com metoprolol em comparação com placebo.	Carvedilol reduziu o desfecho primário em 35%. Carvedilol reduziu em 27% o risco combinado de morte ou hospitalização por qualquer causa e em 31% o risco combinado de morte ou hospitalização por IC.	Nebivololol mostrou-se eficaz no tratamento de IC em idosos, promovendo 14% de redução de eventos cardiovasculares em comparação com placebo. Não houve diferença em mortalidade por todas as causas.

CF: classe funcional; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA: New York Heart Association.

efeitos promovidos pela ativação simpática e do SRAA numa busca do organismo pela homeostase.²⁵

Devido ao aumento de seus níveis refletirem o aumento da pressão de enchimento e estresse da parede ventricular, os PN – principalmente o BNP e a porção N-terminal do BNP (NT-proBNP) – podem ser utilizados no diagnóstico diferencial de dispneia. Níveis muito aumentados tornam o diagnóstico de IC provável, e níveis baixos têm alto poder preditivo negativo para excluir a doença. Entretanto, é importante considerar o índice de massa corporal, a função renal e o ritmo de fibrilação atrial na interpretação desses valores.^{4,26,27}

Baseado nesse potencial de promover uma contrarregulação ao sistema simpático e ao SRAA com efeitos desejáveis em ICFeR (especialmente vasodilatação e natriurese), foi desenvolvido o sacubitril/valsartana, uma nova classe de medicação (inibidores da neprilisina e receptores de angiotensina [INRA]), que combina sacubitril, inibidor da neprilisina (enzima responsável pela degradação do BNP endógeno) com valsartana (um bloqueador do receptor de angiotensina II). No estudo PARADIGM,^{28,29} essa droga foi comparada ao bloqueio do SRAA com enalapril, resultando em importante redução de desfechos clínicos de mortalidade e morte súbita, além de redução em hospitalizações por IC e melhoria de qualidade de vida. O estudo PROVE-HF²¹ correlacionou a redução de NT-proBNP com capacidade de promover remodelamento reverso. Após 12 meses de utilização de sacubitril/valsartana, observou-se uma melhora média de 9,4% na fração de ejeção em relação ao basal com remodelamento reverso importante nas dimensões de VE e átrio esquerdo (AE). Diversos estudos demonstraram importante impacto do processo de recuperação da função ventricular na redução de hospitalizações, mortalidade cardiovascular, morte súbita e mortalidade geral nos pacientes em uso dessa classe.

Os estudos que avaliaram os efeitos dessa terapêutica nos pacientes com ICFeR podem ser consultados na Tabela 5.

Inibição do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) – Dapaglifozina e Empaglifozina

Embora os iSGLT2 tenham sido utilizados primeiramente no tratamento do diabetes melito (DM) devido a seu mecanismo de inibir a reabsorção de glicose no túbulo contorcido proximal provocando glicosúria e consequente redução dos níveis glicêmicos, estudos de desfechos cardiovasculares demonstraram benefícios clínicos observados nos estudos com iSGLT2 sobre redução de hospitalizações por IC e morte cardiovascular. Vale ressaltar que esses benefícios foram observados em pacientes com e sem DM.³²⁻³⁵

Os mecanismos que conferem os resultados otimistas dessa classe nos pacientes com IC ainda não estão totalmente esclarecidos. Entre eles, podem ser citadas a melhora na tensão parietal do VE devido à diminuição da pré-carga (graças à natriurese e à diurese osmótica) e da pós-carga (devido à melhora da função endotelial e à redução da pressão arterial), a melhora no metabolismo e bioenergética do cardiomiócito, a diminuição de necrose e fibrose cardíaca, as alterações de citocinas e a redução de gordura epicárdica.^{32,35}

Os estudos que avaliaram os efeitos dessa terapêutica nos pacientes com ICFeR podem ser consultados na Tabela 6.

A Figura 2 sumariza os benefícios de cada uma das classes em relação à evidência científica nos principais desfechos buscados no tratamento da ICFeR: redução de mortalidade, redução de morte súbita,^{38,39} melhora dos sintomas e da qualidade de vida, redução de hospitalização e promoção de remodelamento reverso.^{31,40-44}

Diante dessas evidências, é importante a compreensão de que o tratamento farmacológico da ICFeR deve ser realizado com uma associação de drogas, que, atuando em diferentes sistemas, alcancem a maior redução de risco possível. Existem evidências de que o tratamento realizado com associação de INRA, BB, ARM e iSGLT2 é capaz de levar à importante redução de eventos (morte cardiovascular ou hospitalização por IC) e ao aumento de sobrevida quando comparado ao tratamento que contempla apenas IECA ou BRA em associação com BB. Estima-se que esse benefício possa ser traduzido em um aumento do tempo de vida livre de eventos de 2,7 a 8,3 anos e da expectativa de vida de 1,4 a 6,3 anos, dependendo da idade do indivíduo.⁴⁵

As drogas utilizadas no tratamento da ICFeR, bem como suas doses iniciais e alvo, foram sumarizadas^{1,5} na Tabela 7.

Conclusões

O tratamento farmacológico da ICFeR vem se modificando nos últimos anos, com o envolvimento de novos sistemas e a descoberta de novas classes de medicações com importante impacto em desfechos clínicos. A compreensão dos benefícios individuais e o potencial de sinergia dessas drogas na busca da maior redução de morbimortalidade é fundamental para a escolha do melhor tratamento.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bonatto MG; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Bonatto MG, Coiradas AO; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Moura LAZ.

Potencial conflito de interesse

Dra. Marcely Gimenes Bonatto: palestrante Novartis e Astra Zeneca.

Dra. Lídia Ana Zytynski Moura: palestrante Novartis e Astra Zeneca.

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.

Artigo de Revisão

Tabela 5 – Principais estudos avaliando uso de INRA na ICFeR

Estudos INRA	PARADIGM-HF ²⁸	PIONNER- HF ³⁰	PROVE-HF ³¹
Ano	2014	2019	2019
Intervenção	Sacubitril/valsartana x enalapril	Sacubitril/valsartana x enalapril	Avaliar se a variação do NT-proBNP em pacientes com ICFeR tratados com sacubitril/valsartana correlaciona-se com variação no volume e na função cardíaca.
Período (seguimento)	2009-2012 (27 meses)	2016-2018 (2 meses)	2016-2018 (12 meses)
N.º pacientes	8.442	887	794
Características da população	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 35% BNP 150 ≥ ou NT-proBNP ≥ 600 pg/mL; ou BNP ≥ 100 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 400pg/mL se hospitalização por IC há menos de 1 ano	FEVE ≤ 40% NT-proBNP ≥ 1600pg/mL ou BNP ≥ 400 pg/mL. Diagnóstico primário de IC descompensada, incluindo sinais e sintomas de sobrecarga volêmica	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40%
Desfecho primário	Mortalidade cardiovascular ou primeira hospitalização por IC	Alteração proporcional média do tempo na concentração de NT-proBNP desde o início até as semanas 4 e 8	Correlação entre a variação na concentração do NT-proBNP e remodelamento cardíaco
Resultados	O estudo foi interrompido precocemente devido ao importante benefício visto no sacubitril/valsartana, com redução de 20% do desfecho combinado primário, 20% de morte cardiovascular e 21% em hospitalizações.	A redução média do NT-proBNP foi significativamente maior no grupo sacubitril/valsartana do que no grupo enalapril (-46,7% e -25,3%, respectivamente). Houve redução de 46% no desfecho exploratório combinado de morte, re-hospitalização por IC, implante de dispositivos de assistência ventricular esquerda ou transplante cardíaco.	A redução na concentração de NT-proBNP foi correlacionada com melhora nos marcadores de volume e função cardíaca em 6 e 12 meses.

BNP: peptídeos natriuréticos do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; INRA: inibidores da neprilina e receptores de angiotensina; NT-proBNP: porção N-terminal dos peptídeos natriuréticos do tipo B; NYHA: New York Heart Association.

Tabela 6 – Principais estudos de iSGLT2 na ICFeR

iSGLT-2	DAPA-HF ³⁶	EMPEROR-Reduced ³⁷
Ano	2019	2020
Intervenção	Dapaglifozina x placebo	Empaglifozina x placebo
Período (seguimento)	2017-2018 (18,2 meses)	2017-2019 (16 meses)
N.º pacientes	4.744	3.730
Características da população	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% com ou sem DM2 NT-proBNP ≥ 600 pg/mL ou NT-proBNP ≥ 400 pg/mL se hospitalização por IC há menos de 1 ano. Se FA ou flutter atrial > NT-proBNP ≥ 900 pg/mL	IC NYHA II-IV FEVE ≤ 40% com ou sem DM2 NT-proBNP ≥ 2500 pg/mL se FE 36-40%; NT-proBNP ≥ 1.000 pg/mL se FE 31-35%; NT-proBNP ≥ 600 pg/mL se FE ≤ 30%.
Desfecho primário	Piora da IC (atendimento de urgência que necessite hospitalização ou uso de terapia EV) ou morte cardiovascular	Morte cardiovascular ou hospitalização por IC
Resultados	Dapaglifozina reduziu o desfecho primário em 26% e reduziu em 17% a mortalidade por todas as causas de maneira independente da presença de DM2.	Empaglifozina reduziu o desfecho primário em 25% em comparação com placebo. Efeitos foram semelhantes nos pacientes com ou sem DM2.

DM2: diabetes melito tipo 2; EV: endovenoso; FA: fibrilação atrial; FE: fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; NT-proBNP: porção N-terminal dos peptídeos natriuréticos do tipo B; NYHA: New York Heart Association.

	MORTALIDADE	MORTE SUBITA	SINTOMAS/QUALIDADE DE VIDA	HOSPITALIZAÇÃO	REMODELAMENTO REVERSO
IECA	★	★	★	★	★
BRA	★	★	★	★	★
ARM	★	★	★	★	★
BETABLOQUEADOR	★	★	★	★	★
INRA	★	★	★	★	★
iSGLT2	★	⚡	★	★	⚡⚡

LEGENDA

- ★ Benefício com maior evidência científica
- ★ Benefício com menor evidência científica
- ⚡ Subanálise DAPA-HF sugere benefício. São necessários mais estudos
- ⚡⚡ Estudos em andamento

Figura 2 – Benefícios do tratamento farmacológico da ICFeR por classe de medicamento. ARM: antagonista do receptor de mineralocorticoide; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina; INRA: inibidor de neprilisina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

Tabela 7 – Drogas utilizadas no tratamento da ICFeR

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
IECA		
Captopril	6,25 mg – 3x/dia	50 mg – 3x/dia
Enalapril	2,5 mg – 2x/dia	10-20 mg – 2x/dia
Ramipril	1,25-2,5 mg – 1x/dia	10 mg – 1x/dia
Lisinopril	2,5-5 mg – 1x/dia	20-40 mg – 1x/dia
Perindopril	2 mg – 1x/dia	8-16 mg – 1x/dia
BRA		
Candesartana	4-8 mg – 1x/dia	32 mg – 1x/dia
Losartana	25-50 mg – 1x/dia	100-150 mg – 2x/dia
Valsartana	40-80 mg – 1x/dia	320 mg – 1x/dia
ARM		
Espironolactona	25 mg – 1x/dia	25 mg – 1x/dia 50 mg – 1x/dia em casos de IC refratária
INRA		
Sacubitril/valsartana	24/26 mg – 2x/dia	97/103 mg – 2x/dia
Betabloqueador		
Carvedilol	3,125 mg – 2x/dia	25 mg – 2x/dia 50 mg – 2x/dia se > 85 kg
Succinato de metoprolol	25 mg – 1x/dia	200 mg – 1x/dia
Bisoprolol	1,25 mg – 1x/dia	10 mg – 1x/dia
iSGLT2		
Dapaglifozina	10 mg – 1x/dia	10 mg – 1x/dia
Empaglifozina	10 mg – 1x/dia	10 mg – 1x/dia

ARM: antagonista do receptor de mineralocorticoide; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina; INRA: inibidor de neprilisina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

Referências

1. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):139-596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
3. 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 Sep;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
4. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arq. Bras. Cardiol.* 2022;118(1):115-373.
5. Figueiredo Neto JA, et al. Insuficiência Cardíaca DEIC-SBC. São Paulo: Manole; 2021.
6. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal Activation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-8. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163.
7. Packer M. The Neurohormonal Hypothesis: A Theory to Explain the Mechanism of Disease Progression in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):248-54. doi: 10.1016/0735-1097(92)90167-I.
8. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
9. Bowling CB, Sanders PW, Allman RM, Rogers WJ, Patel K, Aban IB, et al. Effects of enalapril in systolic heart failure patients with and without chronic kidney disease: insights from the SOLVD Treatment trial. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 15;167(1):151-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.12.056.
10. Das SR, Drazner MH, Yancy CW, Stevenson LW, Gersh BJ, Dries DL. Effects of Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease on the Progression from Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Symptomatic Heart Failure: A Retrospective Analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention Trial. *Am Heart J.* 2004;148(5):883-8. doi: 10.1016/j.ahj.2004.04.019.
11. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of Losartan Compared with Captopril on Mortality in Patients with Symptomatic Heart Failure: Randomised Trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355(9215):1582-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02213-3.
12. Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of Valsartan on hospitalization: Results from Val-HeFT. *J Card Fail.* 2003;9(3):164-71. doi: 10.1054/jcaf.2003.22.
13. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-Ventricular Systolic Function Taking Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: The CHARM-Added Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):767-71. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14283-3.
14. Granger CB, McMurray JJ, 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(9386):772-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
15. 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(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
16. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure Due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87. doi: 10.1023/a:1011119003788.
17. 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.
18. Floras JS, Ponikowski P. The Sympathetic/Parasympathetic Imbalance in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1974-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehv087.
19. Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. Sympathetic Activation in Congestive Heart Failure: An Updated Overview. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):173-82. doi: 10.1007/s10741-019-09901-2.
20. 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.
21. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
22. 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.
23. 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.
24. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized Trial to Determine the Effect of Nebivolol on Mortality and Cardiovascular Hospital Admission in Elderly Patients with Heart Failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115.
25. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2019;5(1):44-9. doi: 10.15420/cfr.2018.26.1.
26. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin.* 2018;14(1):13-25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.
27. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Practical Guidance on the Use of Natriuretic Peptide Concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31. doi: 10.1002/ehfj.1494.
28. 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.
29. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the Angiotensin-Receptor-Neprilysin Inhibitor LCZ696 Compared with Enalapril on Mode of Death in Heart Failure Patients. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1990-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv186.
30. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
31. Januzzi JL, Butler J, Fombu E, Maisel A, McCague K, Piña IL, et al. Rationale and Methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF). *Am Heart J.* 2018;199:130-6. doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.021.

32. Bocchi EA, Biolo A, Moura LZ, Figueiredo Neto JA, Montenegro CEL, Albuquerque DC. Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):355-8. doi: 10.36660/abc.20210031.
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
34. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 Inhibitors for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-XX.
35. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Cardiovascular Benefit: A State-of-the-Art Review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
36. 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.
37. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381-92. doi: 10.1016/j.jacc.2021.01.033.
38. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B. Effectiveness of Drug Interventions to Prevent Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Overview of Systematic Reviews. *BMJ Open.* 2018;8(7):e021108. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021108.
39. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of Dapagliflozin on Ventricular Arrhythmias, Resuscitated Cardiac Arrest, or Sudden Death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727-38. doi: 10.1093/eurheartj/ehab560.
40. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, et al. Effects of the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Enalapril on the Long-Term Progression of Left Ventricular Dysfunction in Patients with HEART FAILURE. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1992;86(2):431-8. doi: 10.1161/01.cir.86.2.431.
41. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of Spironolactone on Plasma Brain Natriuretic Peptide and Left Ventricular Remodeling in Patients with Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1228-33. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01116-0.
42. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time Course of Improvement in Left Ventricular Function, Mass and Geometry in Patients with Congestive Heart Failure Treated with Beta-Adrenergic Blockade. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):1154-61. doi: 10.1016/0735-1097(94)00543-y.
43. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
44. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.
45. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, et al. Estimating Lifetime Benefits of Comprehensive Disease-modifying Pharmacological Therapies in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Comparative Analysis of Three Randomised Controlled Trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.

