

Efeito do Sacubitril/Valsartana na Redução da Mortalidade em Pacientes Submetidos à Terapia de Ressincronização Cardíaca: SALVA-CRT

Effect of Sacubitril/Valsartan on All-Cause Mortality Reduction in Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: SALVA-CRT

Luiz Carlos Santana Passos,¹^{ID} William Carvalho,¹^{ID} Jackson Pedro Barros-Pereira,^{1,2}^{ID} Clara Salles Figueiredo,¹^{ID} Gabriela Pio Dourado,¹^{ID} Fernanda Pinheiro Martin Tapioca,¹^{ID} Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro¹^{ID}

Hospital Ana Nery,¹ Salvador, BA – Brasil

Universidade Federal da Bahia - Faculdade de Medicina,² Salvador, BA – Brasil

Resumo

Fundamento: A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é indicada para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR) em uso de terapia tríplice convencional (TTC). Embora o sacubitril/valsartana (S/V) seja um componente fundamental da terapia tríplice moderna (TTM) para ICFeR, sua eficácia em pacientes submetidos ao implante de TRC ainda não foi adequadamente avaliada.

Objetivo: Comparar a mortalidade por todas as causas entre pacientes submetidos à TRC em uso de TTC e aqueles em uso de TTM, com seguimento mínimo de 1 ano.

Métodos: Estudo de coorte observacional e prospectivo com pacientes submetidos ao primeiro implante de TRC. Foram incluídos pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$ e bloqueio de ramo com QRS ≥ 150 ms, em uso prévio de TTC ou TTM. Foram excluídos os pacientes que descontinuaram qualquer medicação, que iniciaram uso de Inibidor do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) ou que migraram entre TTC e TTM durante o seguimento. As análises estatísticas incluíram o teste t de Student não pareado, com significância estabelecida para $p < 0,05$. A regressão de Cox foi aplicada para variáveis com possível associação com o desfecho ($p < 0,1$).

Resultados: Entre 2017 e 2022, foram realizados 425 implantes de TRC; desses, 58 (13,6%) pacientes foram excluídos. Dos 367 analisados, 286 (78%) estavam em uso de TTC e 81 (22%) em TTM. A média de idade da amostra foi de 61 anos (± 12); a FEVE média foi de 26% (± 6), sendo a doença de Chagas a etiologia mais prevalente (34,3%). O tempo médio de seguimento foi de 58 meses (± 8), com mortalidade por todas as causas de 62 pacientes (16,9%): 59 (21%) no grupo TTC e 3 (3,7%) no grupo TTM. A HR para o grupo TTC foi de 1,27 (IC 95% 1,17-1,39) e para o grupo TTM, de 0,18 (IC 95% 0,06-0,58). Na análise multivariada, o uso de TTC foi o único preditor independente de mortalidade (HR 5,83; IC 95% 1,81-18,70; $p = 0,003$).

Conclusão: O uso da TTM, incluindo S/V, reduziu significativamente o risco de mortalidade por todas as causas em pacientes submetidos ao implante de TRC.

Palavras-chave: Mortalidade; Insuficiência Cardíaca Sistólica; Terapia de Ressincronização Cardíaca.

Abstract

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT) is indicated for patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) receiving conventional triple therapy (CTT). Although sacubitril/valsartan (S/V) is a cornerstone of modern triple therapy (MTT) for HFrEF, its effectiveness in patients undergoing CRT implantation has not been adequately evaluated.

Objective: To compare all-cause mortality between CRT recipients on CTT and those on MTT, with a minimum follow-up of 1 year.

Methods: Prospective, observational cohort including patients undergoing a first CRT implantation. Inclusion criteria were left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ and bundle branch block with QRS ≥ 150 ms, with prior use of either CTT or MTT. Patients who discontinued any medication, initiated a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor (SGLT2i), or crossed over between CTT and MTT during follow-up were excluded. Statistical analyses used the unpaired Student's t test ($p < 0.05$ for significance). Cox regression was applied to variables potentially associated with the outcome ($p < 0.1$).

Correspondência: Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro •

Hospital Ana Nery - R. Saldanha Maranhão, s/n. CEP 40301-155, Caixa D'água, Salvador, BA – Brasil

E-mail: caiocafezeiro@hotmail.com

Artigo recebido em 13/01/2025, revisado em 15/04/2025, aceito em 17/06/2025

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250003>

Results: From 2017 to 2022, 425 CRT implantations were performed; 58 (13.6%) patients were excluded. Of the 367 analyzed, 286 (78%) were on CTT and 81 (22%) on MTT. Mean age was 61 (± 12) years; mean LVEF was 26% (± 6); Chagas disease was the most prevalent etiology (34.3%). Mean follow-up was 58 (± 8) months, with 62 deaths (16.9%): 59 (21%) in the CTT group and 3 (3.7%) in the MTT group. The HR was 1.27 (95% CI 1.17–1.39) for CTT and 0.18 (95% CI 0.06–0.58) for MTT. In multivariable analysis, CTT use was the only independent predictor of mortality (HR 5.83; 95% CI 1.81–18.70; $p = 0.003$).

Conclusion: MTT including S/V significantly reduced all-cause mortality in patients undergoing CRT implantation.

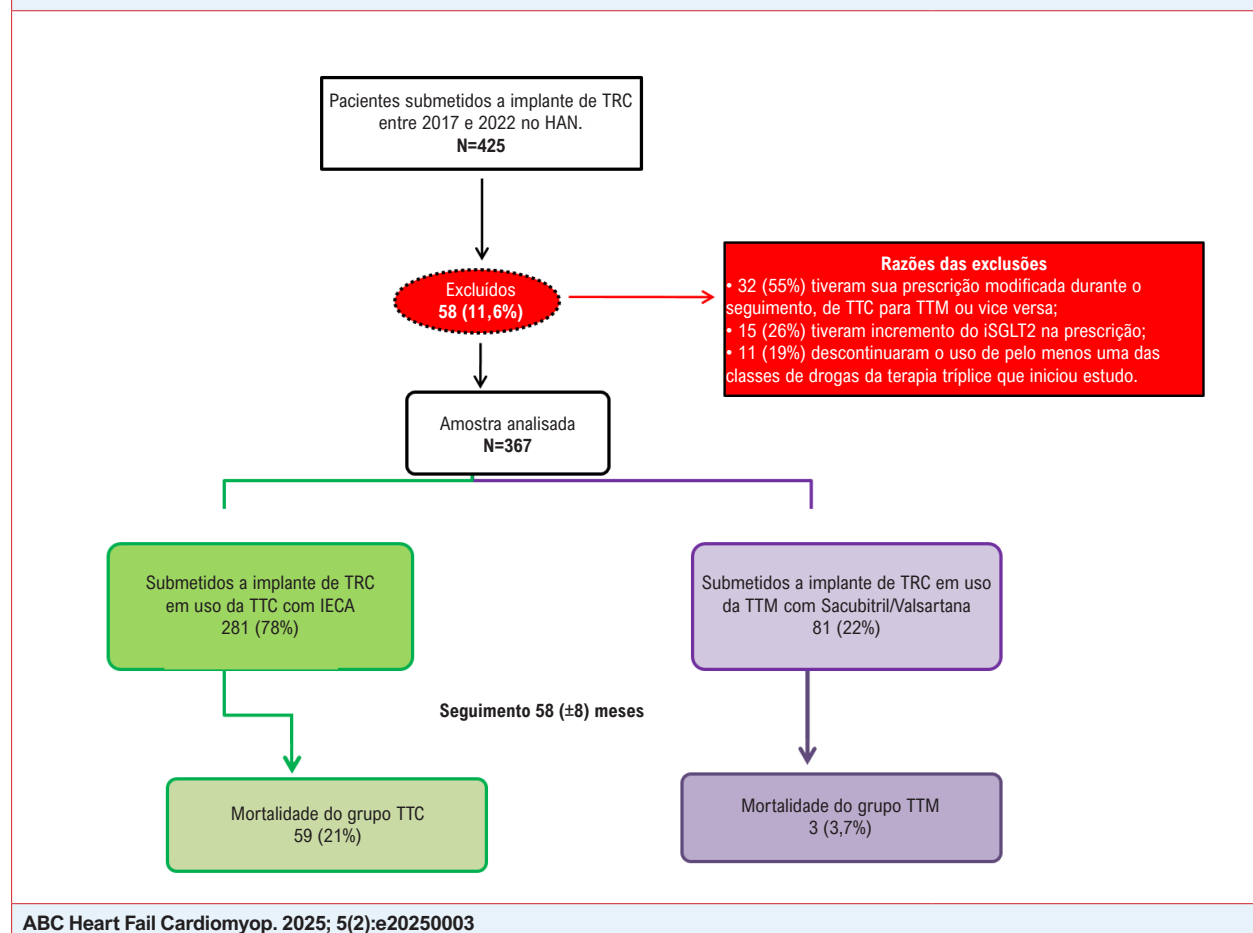
Keywords: Mortality; Systolic Heart Failure; Cardiac Resynchronization Therapy.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Figura Central: Efeito do Sacubitril/Valsartana na Redução da Mortalidade em Pacientes Submetidos à Terapia de Ressincronização Cardíaca: SALVA-CRT



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



Fluxograma do estudo. TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TTC: terapia tripla convencional (uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina [iECA] associados a betabloqueadores e espirolactona); S/V: Sacubitril/Valsartana; TTM: terapia tripla moderna (uso de S/V associados a betabloqueadores e espirolactona); NYHA: New York Heart Association; INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

Introdução

A terapia medicamentosa otimizada deve ser instituída antes do implante da terapia de ressincronização cardíaca (TRC).¹ Assim, é desejável que, no momento do implante, os candidatos já estejam em uso das doses máximas toleradas dos fármacos que comprovadamente melhoram o prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração

de ejeção reduzida (ICFeR).² Dentre esses tratamentos, destaca-se a terapia tripla convencional (TTC), composta por inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), betabloqueadores e espirolactona. Em contrapartida, a terapia tripla moderna (TTM) incorpora o uso do inibidor do receptor de angiotensina-neprilina (ARNi), Sacubitril/Valsartana (S/V), em substituição ao iECA.^{3,4}

Embora esses fármacos atuem como terapias adjuvantes à TRC, tanto ensaios clínicos quanto estudos em mundo real têm demonstrado superioridade da TTM em relação à TTC.^{4,5} Ainda assim, algumas diretrizes seguem recomendando os iECA como medicamentos de primeira linha no tratamento da IC.

Estima-se que quase metade dos pacientes submetidos à TRC não apresenta os benefícios esperados. Estudos de mundo real têm demonstrado que a inércia terapêutica e o subuso de medicamentos mais modernos podem estar associados tanto às altas taxas de não respondedores quanto ao risco aumentado de desfechos clínicos desfavoráveis após a TRC.^{6,7}

Apesar das diversas publicações que comprovam a eficácia do S/V no tratamento da ICFeR, poucos pacientes faziam uso dessa medicação nos ensaios clínicos envolvendo TRC. Dessa forma, ainda não há evidências robustas que sustentem a obrigatoriedade do uso desse fármaco antes da indicação para TRC.⁸⁻¹³

Assim, o objetivo deste estudo é comparar a mortalidade por todas as causas, em um período mínimo de 1 ano, entre pacientes submetidos ao implante de TRC em uso de TTC e aqueles em uso de TTM.

Objetivo

Comparar a mortalidade por todas as causas, em um período mínimo de 1 ano, entre pacientes submetidos ao implante de TRC em uso de TTC e aqueles em uso de TTM.

Método

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, observacional e unicêntrico, realizado com pacientes com ICFeR encaminhados consecutivamente entre 2017 e 2022 para implante de TRC no Hospital Ana Nery, Universidade Federal da Bahia, centro de referência em doenças cardiovasculares e único serviço do Estado da Bahia credenciado para implante de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis de alto custo pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Definição das variáveis e características dos grupos

A TTC foi definida como o uso de iECA associado a betabloqueadores e espironolactona, enquanto a TTM foi caracterizada pelo uso de S/V associado a betabloqueadores e espironolactona.

Os pacientes foram agrupados conforme a terapia triplíce utilizada previamente ao implante e mantida durante todo o período de seguimento. Dessa forma, formaram-se 2 grupos: um composto por pacientes em uso contínuo de TTC e outro por pacientes em uso contínuo de TTM.

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE) (FEVE) $\leq 35\%$, dissincronia interventricular com QRS ≥ 150 ms, classe funcional II ou III da *New York Heart Association* (NYHA), e que estivessem em uso de TTC ou TTM no momento do implante de TRC.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que, por qualquer motivo durante o seguimento, tiveram suspensão de quaisquer medicamentos da TTC ou TTM utilizados no início do estudo, que iniciaram uso de inibidor do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) ou que migraram entre os grupos (TTC para TTM ou vice-versa).

Fluxo de admissão, logística e formas de seguimento

Os pacientes foram admitidos no hospital provenientes de outros nosocômios ou encaminhados por ambulatórios externos. Após a avaliação e indicação para implante de TRC, os candidatos foram alocados de acordo com a terapia medicamentosa em uso (TTC ou TTM). O seguimento foi realizado pela equipe multidisciplinar (enfermeiro, assistente social, farmacêutico e psicólogo), por meio de contato telefônico e aplicativos de mensagem a cada 30 dias, e presencialmente a cada 6 meses ou em consultas com o médico assistente na instituição.

Coleta de dados e variáveis de interesse

As variáveis clínicas avaliadas incluíram: medicações em uso prévio, classe funcional pela NYHA, comorbidades, etiologia da IC e dados antropométricos. Os exames de imagem consistiram em ecocardiograma transtorácico realizado há menos de 1 ano da admissão, priorizando-se a FEVE obtida pelo método de Simpson (apical 4 e 2 câmaras). Também foram considerados os laudos eletrocardiográficos (ECG) que embasaram a indicação de TRC, classificando o distúrbio de condução como BRE nativo, BRE induzido por marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável (CDI), ou ausência de BRE. Independentemente do tipo de bloqueio, o QRS deveria ser ≥ 150 ms.

Os dados laboratoriais de interesse incluíram creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular estimada pelo escore CKD-EPI, colhidos até 24 horas antes do implante.

Desfecho

Mortalidade por todas as causas com seguimento mínimo de 1 ano.

Análise estatística

A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram expressas por média e desvio-padrão e comparadas pelo teste t de Student não pareado. As variáveis com distribuição não normal foram descritas por mediana e intervalo interquartil, sendo comparadas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e percentuais, e comparadas por meio do teste do qui-quadrado. A curva de Kaplan-Meier foi utilizada para estimar a sobrevida, com comparação entre os grupos realizada pelo teste de log-rank. Para a análise multivariada, utilizou-se o modelo de regressão de Cox, incluindo variáveis com associação potencial com o desfecho ($p < 0,1$). O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas no IBM SPSS Statistics for Windows, versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., EUA).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e todos os procedimentos seguiram os princípios da Declaração de Helsinque.

Resultados

Entre 2017 e 2022, foram admitidos 425 pacientes, dos quais 58 (11,6%) foram excluídos (Figura Central). As exclusões ocorreram ao longo do período de seguimento, que teve duração média de 58 (± 8) meses. Entre os pacientes excluídos, 32 (55%) foram retirados devido à modificação da prescrição médica de TTC para TTM, 15 (26%) devido à introdução de iSGLT2 na prescrição, e 11 (19%) por descontinuação, por qualquer motivo, de pelo menos uma das classes de fármacos da terapia tríplice iniciada.

Dos 367 pacientes incluídos na análise final, 286 (78%) estavam em uso de TTC e 81 (22%) de TTM. Os dados clínicos basais estão apresentados na Tabela 1, com predominância do sexo masculino (57%), idade média de 61 (± 12) anos, etiologia mais prevalente sendo a Doença de Chagas (34,3%) e FEVE média de 26% (± 4).

A mortalidade geral foi de 62 pacientes (16,9%), sendo 59 (21%) no grupo TTC e apenas 3 (3,7%) no grupo TTM (Figura 1), com diferença estatisticamente significativa (log-rank, $p = 0,001$).

Na análise multivariada, o uso de TTC foi identificado como preditor independente de mortalidade (HR 5,83; IC 95% 1,81-18,70; $p = 0,003$), enquanto os pacientes em uso de TTM apresentaram proteção significativa contra o desfecho (HR 0,71; IC 95% 0,44-0,67; $p = 0,002$), (Tabela 2).

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas dos pacientes submetidos ao implante de TRC, segundo o tipo de terapia utilizada

Variável	TTC (n = 286)	TTM (n = 81)	Valor p
Sexo masculino, n (%)	165 (57,7%)	44 (54,3%)	0,590
Idade, média ($\pm$ DP)	61 (± 12)	61 (± 12)	0,963
Classe funcional NYHA II, n (%)	106 (37,0%)	29 (35,8%)	0,836
Classe funcional NYHA III, n (%)	180 (63,0%)	52 (64,2%)	0,872
Implante de TRC-D, n (%)	186 (65,0%)	53 (65,4%)	0,948
BRE nativo, n (%)	163 (57,0%)	50 (61,7%)	0,445
BRE induzido (upgrade), n (%)	63 (22,0%)	18 (22,2%)	0,330
Sem BRE, n (%)	60 (21,0%)	13 (16,1%)	0,813
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	213 (74,5%)	56 (69,1%)	0,339
Diabetes mellitus, n (%)	91 (31,8%)	27 (33,3%)	0,797
FA, n (%)	61 (21,3%)	11 (13,6%)	0,090
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	57 (20,0%)	12 (14,8%)	0,270
Acidente vascular cerebral prévio, n (%)	47 (16,4%)	13 (16,1%)	0,934
Doença pulmonar obstrutiva crônica, n (%)	18 (6,3%)	8 (9,9%)	0,268
Etiologia chagásica, n (%)	105 (36,7%)	21 (26,0%)	0,059
Etiologia isquêmica, n (%)	46 (16,0%)	11 (13,6%)	0,571
Miocardite, n (%)	41 (14,3%)	12 (14,8%)	0,615
Outras etiologias conhecidas, n (%)	94 (32,9%)	44 (54,3%)	0,036
Uso de digoxina, n (%)	57 (20,0%)	15 (18,5%)	0,776
Uso de furosemida, n (%)	230 (80,4%)	61 (75,3%)	0,343
Índice de massa corporal, média ($\pm$ DP)	24 (± 4)	24 (± 5)	0,448
FEVE, média ($\pm$ DP)	26% (± 6)	25% (± 6)	0,703
Taxa de filtração glomerular, média ($\pm$ DP)	69 (± 25)	67 (± 25)	0,997
Escore MAGGIC, média ($\pm$ DP)	15,5 ($\pm 8,6$)	16,2 ($\pm 8,6$)	0,444

FA: fibrilação atrial; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TTC: terapia tríplice convencional; TTM: terapia tríplice moderna; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure.

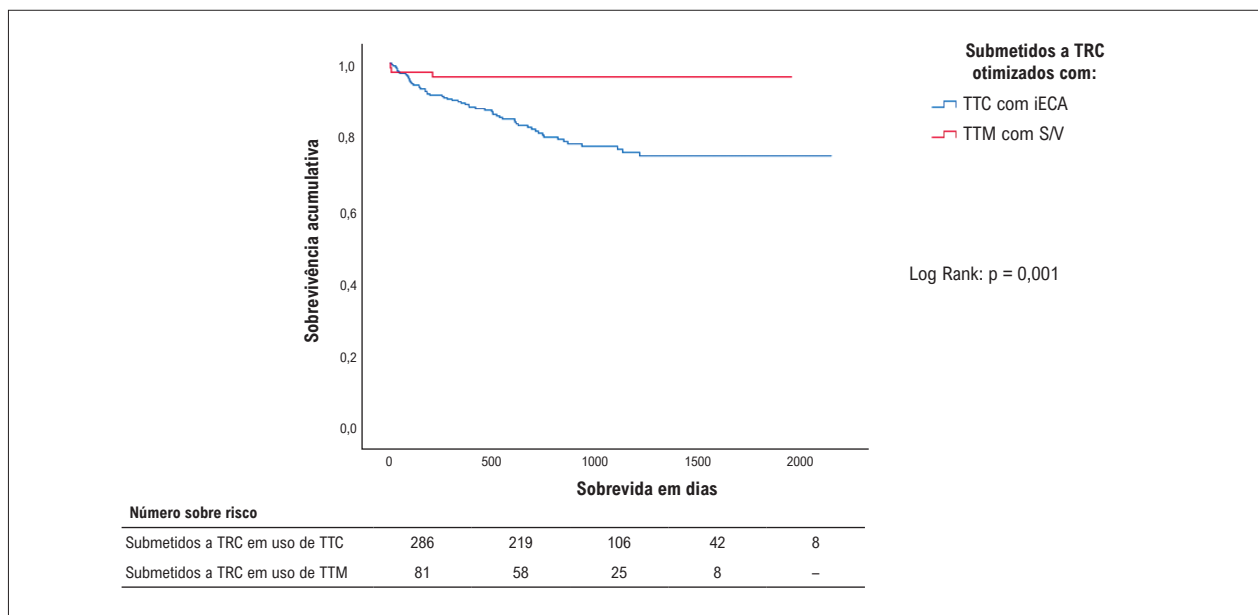


Figura 1 – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier dos pacientes submetidos ao implante de TRC, em uso de TTC com iECA versus TTM com S/V. TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TTC: terapia tríplice convencional; TTM: terapia tríplice moderna; iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; S/V: Sacubitril/Valsartana.

Tabela 2 – Análise univariada e multivariada da mortalidade por todas as causas entre os pacientes submetidos ao implante de TRC, segundo a terapia utilizada

Variável	HR (IC 95%) – Análise univariada	p	HR (IC 95%) – Análise multivariada	Valor p
Em uso de TTC	1,27 (1,17-1,39)	<0,001	5,83 (1,81-18,70)	0,003
Em uso de TTM	0,18 (0,06-0,58)	<0,001	0,71 (0,44-0,67)	0,002
Classe funcional NYHA II	0,61 (0,38-0,97)	0,030	—	—
Etiologia chagásica	1,81 (1,37-2,41)	<0,001	—	—
Miocardite	0,29 (0,09-0,91)	0,017	—	—
FA	2,30 (1,52-3,49)	<0,001	—	—
BRE induzido (upgrade)	1,58 (1,03-2,42)	0,046	—	—
BRE nativo	0,62 (0,45-0,86)	0,001	—	—
Sem BRE	1,47 (0,94-2,31)	0,124	—	—
Escore MAGGIC	1,33 (1,01-1,97)	0,005	—	—
FEVE	1,14 (0,84-1,85)	0,235	—	—

FA: fibrilação atrial; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TTC: terapia tríplice convencional; TTM: terapia tríplice moderna; NYHA: New York Heart Association; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; —: Variável não incluída no modelo multivariado.

Discussão

Nossa coorte apresentou achados relevantes. Após análise multivariada, observou-se que os pacientes submetidos ao implante de TRC em uso de TTM com S/V apresentaram proteção significativa contra o desfecho primário, enquanto aqueles em uso de TTC tiveram risco aumentado de mortalidade.

A elegibilidade para novas terapias na população com dispositivos é pouco explorada na literatura, mas mostra-se promissora, apesar da escassez de estudos específicos. A otimização da terapia medicamentosa é viável por diversos motivos: eficácia e segurança dos fármacos, respaldo nas diretrizes clínicas e, no contexto brasileiro, a disponibilidade gratuita por meio de portarias governamentais. O estudo PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI With ACEI*

to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), que comparou S/V ao enalapril, foi interrompido precocemente devido à superioridade do primeiro, com redução significativa na mortalidade por todas as causas.¹⁴ Apesar do elevado nível de evidência e das recomendações de diretrizes internacionais, a TTM permanece subutilizada. Em nossa amostra, a taxa de pacientes que mantiveram o uso de TTM foi de 114 (26%), valor semelhante ao relatado na literatura, que varia entre 23% e 44%.^{2-4,13}

Até o momento, nenhum estudo prospectivo avaliou a mortalidade de pacientes submetidos à TRC em uso de TTC versus TTM. Uma revisão sistemática com 38 estudos avaliou a otimização terapêutica e os desfechos clínicos após implante de TRC (n = 27 estudos), com tamanhos amostrais variando de 50 a 7.932 pacientes e seguimento médio entre 6 e 70 meses. Dentre esses, apenas 1 estudo retrospectivo francês (n = 243) relatou a frequência de uso da TTC, enquanto o uso de S/V foi documentado entre 23% e 44% dos pacientes com TRC.¹³

Observou-se também uma tendência a maior incidência de fibrilação atrial (FA) no grupo em uso de TTC, em comparação ao grupo TTM (21,3% vs. 13,5%; p = 0,09). Embora essa diferença não tenha atingido significância estatística e a FA não tenha se mostrado um preditor independente de mortalidade na análise multivariada, este achado merece destaque, dada a sua relevância clínica. A presença de FA tem sido associada, em diversos estudos, à menor resposta à TRC, o que pode, ao menos em parte, contribuir para os desfechos observados neste estudo.^{13,14} A FA de início recente ou persistente está associada à menor remodelação reversa do VE e à menor melhora da fração de ejeção após a TRC. Além disso, a presença de FA aumenta o risco de eventos adversos, como choques inapropriados do cardiodesfibrilador e hospitalizações por IC.¹⁵

De forma semelhante, a etiologia chagásica apresentou uma frequência numericamente maior no grupo TTC em comparação ao grupo TTM (36,7% vs. 26,0%; p = 0,059), com tendência à significância estatística. Embora não tenha se configurado como preditor independente de mortalidade na análise multivariada, esse achado é relevante, considerando o impacto clínico da doença de Chagas em pacientes com IC. A cardiomiopatia chagásica (CMC) costuma apresentar características ECG e estruturais peculiares que podem influenciar negativamente a resposta à TRC. Em estudo de coorte, pacientes com CMC apresentaram risco 2 vezes maior de morte quando comparados àqueles com miocardiopatia dilatada. Além disso, esses pacientes também demonstraram resposta inferior à TRC, tanto em termos de melhora da capacidade funcional quanto de remodelamento ventricular.¹⁶ A presença de arritmias ventriculares, comum na CMC, representa um desafio adicional, estando associada a altas taxas de terapias apropriadas por cardiodesfibriladores implantáveis e à ocorrência de tempestades elétricas.¹⁷

Apesar da menor mortalidade observada no grupo em uso de TTM com S/V, é importante destacar que uma parcela expressiva dos pacientes não atingiu a dose-alvo da medicação. Entre os 75 pacientes submetidos ao implante

de TRC em uso de S/V, apenas 18 (24%) faziam uso da dose plena (200 mg/dia), enquanto a maioria utilizava doses intermediárias (100 mg/dia em 35 pacientes) ou iniciais (50 mg/dia em 22 pacientes). Entre o 6º e o 12º mês de seguimento, dos 73 pacientes que permaneciam em uso de S/V, apenas 16 (21,9%) mantinham a dose de 200 mg/dia; 42 (57,5%) estavam em uso de 100 mg/dia e 15 (20,5%) em 50 mg/dia. Esses dados sugerem que, mesmo em doses submáximas, a TTM esteve associada a melhores desfechos, o que indica benefício clínico mesmo sem a otimização plena da dose. Por outro lado, os achados refletem as dificuldades enfrentadas no “mundo real” para se atingir a dose-alvo, reforçando a necessidade de estratégias que favoreçam a titulação gradual e segura do ARNi, sempre que possível, a fim de potencializar seus efeitos terapêuticos.

Um estudo que avaliou especificamente a elegibilidade para o uso de S/V em pacientes com dispositivos implantáveis demonstrou que uma proporção significativa (43% a 72%) dos pacientes seria elegível para troca do iECA por S/V. Em função da progressão dos sintomas (classe funcional NYHA IV), aproximadamente metade (17% a 32%) dos pacientes continuava elegível para uso de TTM. Além disso, 18% dos pacientes desenvolveram indicação para introdução do ARNi durante o seguimento, destacando a importância de reavaliar periodicamente a terapia medicamentosa antes e após o implante do dispositivo.¹⁸

Além do ARNi, as diretrizes atuais também recomendam a associação dos iSGLT2, cuja combinação demonstrou reduzir ainda mais a morbimortalidade em pacientes com ICFe.^{3,4} Diretrizes recentemente atualizadas do *American College of Cardiology* e da *Canadian Cardiovascular Society* passaram a recomendar a chamada terapia quádrupla (ARNi, betabloqueador, antagonista dos receptores de mineralocorticoides e iSGLT2).^{3,6,19-21} No entanto, é importante destacar que, nos ensaios clínicos que demonstraram a eficácia desses medicamentos, poucos pacientes apresentavam indicação para TRC. Dessa forma, não há evidência robusta que respalde o uso obrigatório dessas medicações antes da consideração para TRC.

Apesar dos esforços para minimizar os vieses, permanecem limitações inerentes ao delineamento observacional e unicêntrico do estudo, as quais podem comprometer sua validade externa. Adicionalmente, trata-se de um estudo não randomizado com amostra de conveniência, embora composta por um número significativo de pacientes com características clínicas semelhantes entre os grupos. Outro ponto relevante é o viés temporal, uma vez que não foi possível registrar o tempo prévio de uso da TTC ou da TTM antes da inclusão no estudo.

Por fim, a menor mortalidade por todas as causas observada entre os pacientes com ICFe em uso de TTM, em comparação àqueles em uso de TTC, sugere um possível benefício da inclusão do ARNi como parte da terapia otimizada nesses pacientes. Contudo, é fundamental destacar que este é um estudo observacional, unicêntrico e não randomizado, portanto sujeito a diversos vieses. Assim, os resultados devem ser interpretados com cautela, e novos estudos, com metodologia mais robusta, serão necessários para confirmar de forma definitiva o impacto dessa estratégia terapêutica. A manutenção da terapia otimizada

— incluindo o ARNi, quando indicado — mesmo após o implante da TRC, pode representar uma abordagem clínica benéfica. No entanto, sua aplicação deve ser individualizada e pautada em avaliação criteriosa caso a caso.

Conclusão

O uso precoce e mantido da TTM com S/V foi associado à redução significativa do risco de mortalidade em pacientes com ICFe submetidos ao implante de TRC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Passos LCS, Carvalho W, Cafezeiro CRF; Análise e interpretação dos dados: Barros-Pereira JP, Tapioca FPM, Dourado GP, Figueiredo CS; Análise estatística: Cafezeiro CRF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Passos LCS, Cafezeiro CRF, Tapioca FPM, Dourado GP, Figueiredo CS.

Referências

1. Campal JMR, Del Castillo H, Rivera BA, Bitriá CJ, Urquía MT, Borque PS, et al. Improvement in Quality of Life with Sacubitril/Valsartan in Cardiac Resynchronization Non-Responders: The RESINA (RESynchronization plus an Inhibitor of Neprilysin/Angiotensin) Registry. *Cardiol J*. 2021;28(3):402-10. doi: 10.5603/CJ.a2021.0009.
2. Teixeira RA, Fagundes AA, Baggio JM Jr, Oliveira JC, Medeiros PTJ, Valdigem BP, et al. Brazilian Guidelines for Cardiac Implantable Electronic Devices - 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(1):e20220892. doi: 10.36660/abc.20220892.
3. Chun KH, Oh J, Yu HT, Lee CJ, Kim TH, Uhm JS, et al. The Role of Sacubitril/Valsartan in the Management of Cardiac Resynchronization Therapy Non-Responders: A Retrospective Analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4404-7. doi: 10.1002/ehf2.12988.
4. Curtain JP, Jackson AM, Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Petrie MC, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Investigator-Reported Ventricular Arrhythmias in PARADIGM-HF. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(3):551-61. doi: 10.1002/ehf.2419.
5. Russo V, Ammendola E, Gasperetti A, Bottino R, Schiavone M, Masarone D, et al. Add-on Therapy with Sacubitril/Valsartan and Clinical Outcomes in CRT-D Nonresponder Patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(4):472-8. doi: 10.1097/FJC.0000000000001202.
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. Correia ETO, Barbeta LMDS, Mesquita ET. Is It Time for a New Standard Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction? *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(1):149-52. doi: 10.36660/abc.20200983.
8. Packer M. What Causes Sudden Death in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction? *Eur Heart J*. 2020;41(18):1757-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehz553.
9. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, van Tassel B, et al. Benefits of β Blockers in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Network Meta-Analysis. *BMJ*. 2013;346:f55. doi: 10.1136/bmj.f55.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Ana Nery sob o número de protocolo 5.825.148. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

10. Sinagra G, Sabbadini C, Zecchin M, Di Lenarda A. Triple/Quadruple Therapy in Heart Failure: Integrating Scientific Evidence with Clinical Reasoning. *G Ital Cardiol*. 2007;8(9):559-67.
11. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, Connelly KA, Swiggum E, Vaduganathan M, et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients With HFrEF: How do we Translate These Findings Into Clinical Care? *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(5):504-17. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.10.018.
12. Passos LCS, Viana TT, Carvalho W, Grimaldi A, Roriz P, Figueiredo C, et al. Judgement of the Multidisciplinary Team is an Important Predictor of Mortality after Cardiac Resynchronization Therapy. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5275-81. doi: 10.1002/ehf2.13611.
13. Smit MD, Maass AH, Hillege HL, Wiesfeld AC, van Veldhuisen DJ, van Gelder IC. Prognostic Importance of Natriuretic Peptides and Atrial Fibrillation in Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(5):543-50. doi: 10.1093/eurjhf/hfr006.
14. Gabrielli L, Marincheva C, Bijnens B, Doltra A, Tolosana JM, Borràs R, et al. Septal Flash Predicts Cardiac Resynchronization Therapy Response in Patients with Permanent Atrial Fibrillation. *Europace*. 2014;16(9):1342-9. doi: 10.1093/europace/euu023.
15. Borleffs CJ, Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, van Erven L, Schalij MJ, et al. Clinical Importance of New-Onset Atrial Fibrillation after Cardiac Resynchronization Therapy. *Heart Rhythm*. 2009;6(3):305-10. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.12.017.
16. Martinelli M Filho, Peixoto GL, Siqueira SF, Martins SAM, Nishioka SAD, Pedrosa AAA, et al. A Cohort Study of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Europace*. 2018;20(11):1813-8. doi: 10.1093/europace/eux375.
17. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha E Neto, Issa VS. Chronic Chagas Heart Disease Management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1510-24. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.004.
18. Salimian S, Deyell MW, Andrade JG, Chakrabarti S, Bennett MT, Krahn AD, et al. Heart Failure Treatment in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices: Opportunity for Improvement. *Heart Rhythm O2*. 2021;2(6Part B):698-709. doi: 10.1016/j.hroo.2021.09.010.

19. Nguyen E, Weeda ER, White CM. A Review of New Pharmacologic Treatments for Patients with Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(8):936-47. doi: 10.1002/jcph.677.
20. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):263-421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
21. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):531-46. doi: 10.1016/j.cjca.2021.01.017.



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