

A Mortalidade Ainda Importa nos Estudos Clínicos em Insuficiência Cardíaca

Mortality Still Matters in Clinical Trials for Heart Failure

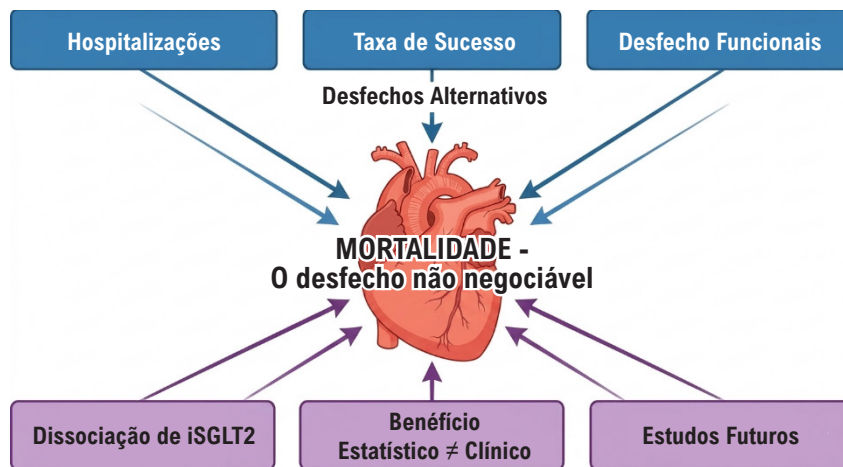
João Manoel Rossi Neto¹ 

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹ São Paulo, SP – Brasil

Figura Central: A Mortalidade Ainda Importa nos Estudos Clínicos em Insuficiência Cardíaca



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2026; 6:e20260018

A insuficiência cardíaca (IC) permanece uma das principais causas de mortalidade e de custos em saúde globalmente. No ESC HF III Registry, a mortalidade em um ano após hospitalização variou entre 16% e 22%,¹ enquanto nos EUA alcança 35,2% em pacientes ≥ 65 anos.² Ainda assim, apenas 1 em 8 estudos de IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) publicados após 2015 demonstrou redução de morte cardiovascular, em contraste com 13 de 16 estudos pré-2015.³ Esse desalinhamento impulsionou uma crescente dependência de desfechos alternativos.

Tendo participado da coordenação no Brasil de estudos internacionais em infarto agudo do miocárdio, entre eles ISIS-4, ASSENT-2 e ASSENT-4 PCI,⁴⁻⁶ todos com mortalidade como

desfecho central, foi possível acompanhar uma era em que a principal pergunta clínica era se o tratamento reduzia ou não a morte. Este ponto de vista argumenta que a mortalidade permanece o principal desfecho para inferência clínica em IC e não deve ser abandonada no desenho dos estudos contemporâneos.

Mortalidade na IC: uma realidade persistente

Um estudo populacional australiano e neozelandês com 283.048 pacientes demonstrou sobrevida mediana de apenas 2,8 anos após hospitalização por IC aguda, com somente 17,1% dos pacientes vivos aos 10 anos.⁷ Em uma coorte dinamarquesa com 194.997 pacientes acompanhados por 25 anos, a redução da mortalidade em 5 anos foi substancialmente menor em indivíduos ≥ 80 anos do que em pacientes mais jovens.⁸ Metanálise de 38 países envolvendo 1,5 milhão de pacientes demonstrou mortalidade em um ano de 23,3% e taxas de rehospitalização de 35,7%.⁹ Esses dados reforçam que a mortalidade continua representando a expressão clínica final da progressão da IC.

Estudos modernos: por que a mortalidade desapareceu como desfecho primário?

A mortalidade foi o desfecho primário em 9 de 16 estudos de ICER pré-2015, mas em nenhum dos estudos

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Mortalidade; Ensaio Clínico; Hospitalização.

Correspondência: João Manoel Rossi Neto •

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Av. Dante Pazzanese, 500. CEP

04012-909, São Paulo, SP- Brasil

E-mail: jmrossi@sti.com.br

Artigo recebido em 15/05/2026, revisado em 16/06/2026, aceito em 16/06/2026

Editor responsável pela revisão: Salvador Rassi

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20260018>

fundamentais publicados após 2015.³ A otimização da terapia de base reduziu substancialmente os eventos fatais: análise comparativa estimou redução de 50% na mortalidade cardiovascular com terapia quádrupla,¹⁰ enquanto metanálise contemporânea confirmou ganho estimado de 5,3 anos de vida.¹¹

Além disso, estudos orientados a eventos utilizam seguimentos mais curtos, nos quais hospitalizações ocorrem mais precocemente do que óbitos.³ A redução progressiva da razão morte/hospitalização também dificulta a demonstração de benefício em sobrevida.³ Outro fator relevante são períodos de run-in que excluem pacientes de maior risco, como observado no PARADIGM-HF.¹²

Além dos aspectos clínicos e metodológicos, a transição para desfechos alternativos provavelmente também reflete limitações econômicas e operacionais dos estudos contemporâneos. À medida que a redução da mortalidade se tornou mais difícil de demonstrar, ensaios clínicos passaram a demandar amostras maiores, maior tempo de seguimento e custos significativamente mais elevados, tornando desfechos não fatais e métodos analíticos com maior eficiência estatística opções progressivamente mais atrativas.³⁻²⁰

Desfechos alternativos: eficiência estatística e benefício clínico não são equivalentes

Métodos para análise de eventos recorrentes, *win ratio* e a estrutura de *estimands* tornaram-se alternativas pragmáticas para aumentar a eficiência analítica em estudos contemporâneos de IC. Contudo, ganho de eficiência estatística não necessariamente corresponde à demonstração de benefício clínico de maior relevância prognóstica.³

Em análise de quatro estudos com iSGLT2, modelos para eventos recorrentes produziram intervalos de confiança mais amplos e menor significância estatística do que modelos tradicionais de Cox em três dos quatro estudos.¹³ O *win ratio* incorpora hierarquia clínica ao priorizar morte sobre hospitalização, mas pode gerar resultados semelhantes aos obtidos pela análise do primeiro evento.¹³

A estrutura de *estimands* proposta pelo ICH E9(R1) representa importante avanço metodológico, mas não elimina limitações de poder estatístico para detectar diferenças em mortalidade.¹⁴ Estratégias como *while on treatment* e *hypothetical* também foram criticadas por potencialmente reduzirem o aproveitamento das informações de participantes randomizados após eventos intercorrentes.¹⁵

Na prática contemporânea, metanálises e sistemas de gradação de evidência como o GRADE passaram progressivamente a sustentar recomendações terapêuticas com base predominante em desfechos não fatais — mesmo na ausência de demonstração robusta de benefício em mortalidade.^{3,18}

O exemplo dos inibidores de SGLT-2 (iSGLT2)

Os iSGLT2 ilustram claramente essa dissociação entre desfechos. Metanálise de cinco estudos randomizados demonstrou redução de hospitalização por IC em 28%, enquanto os efeitos sobre morte cardiovascular e mortalidade total foram proporcionalmente menores.¹⁶

Em ICFeR, metanálise de DAPA-HF e EMPEROR-Reduced confirmou redução de 14% em morte cardiovascular.¹⁷ Em ICFeP, o benefício foi predominantemente relacionado à redução de hospitalizações, com efeito limítrofe sobre morte cardiovascular.¹⁶ Revisão sistemática adicional classificou a evidência para mortalidade como de baixa certeza, apesar da alta certeza para hospitalizações.¹⁸ Em conjunto, esses achados demonstram que reduções consistentes em desfechos não fatais podem ocorrer mesmo na ausência de benefício proporcional em mortalidade, reforçando a importância de continuar avaliando a sobrevida como desfecho central nos estudos em IC.

Implicações para estudos futuros

Estudos futuros em IC devem ser planejados para avaliar mortalidade de forma mais consistente, com seguimento adequado, inclusão de mortalidade como desfecho primário ou coprimário e seleção de populações com maior risco basal. A razão entre mortalidade e hospitalização pode auxiliar na estimativa de viabilidade para demonstração de benefício em sobrevida. Desfechos alternativos, particularmente os funcionais, sintomáticos e aqueles centrados no paciente, permanecem relevantes para quantificar carga clínica e benefício terapêutico. Entretanto, sua interpretação deve ocorrer no contexto dos desfechos clinicamente mais relevantes e irreversíveis, especialmente a mortalidade, devendo ser considerados preferencialmente complementares, e não substitutos, da avaliação de sobrevida. Não por acaso, FDA, EMA e PMDA continuam avaliando separadamente os componentes de maior relevância clínica dos desfechos compostos, com especial atenção aos efeitos sobre mortalidade e outros desfechos irreversíveis.^{3,19-21}

Conclusão

Desfechos alternativos são importantes para avaliar aspectos clínicos relevantes, como carga sintomática, hospitalizações e qualidade de vida. Contudo, em uma doença crônica de elevada letalidade como a IC, benefícios em desfechos não fatais não necessariamente se acompanham de redução proporcional da mortalidade. Por isso, a demonstração de benefício em sobrevida continua sendo fundamental para a avaliação do impacto clínico global das intervenções terapêuticas.^{3,19,20}

A mortalidade ainda importa — e sempre importará — nos estudos clínicos em IC (Figura Central).

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: Rossi Neto JM.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

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.

Uso de Inteligência Artificial

Durante a preparação deste trabalho, o(s) autor(es) usaram Claude e Chatgpt para busca e tradução de referências relevantes. Após o uso desta ferramenta/serviço, o(s) autor(es) revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo do artigo publicado.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. Lund LH, Maggioni AP, Crespo-Leiro MC, Laroche C, Gotsman I, Pojskic B, et al. Outcomes of Heart Failure with Reduced, Mildly Reduced, or Preserved Ejection Fraction: The ESC HF III Registry. *Eur Heart J*. 2026;47(19):2326-41. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf1074.
2. Writing Committee Members. HF STATS 2025: Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics an Updated 2025 Report from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2026;32(2):439-98. doi: 10.1016/j.cardfail.2025.07.007.
3. Kaul S. Evidentiary Landscape of Heart Failure Therapies, Regulatory Decisions, and Translation into Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(8):610-24. doi: 10.1016/j.jacc.2025.06.036.
4. van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, et al. Single-Bolus Tenecteplase Compared with Front-Loaded Alteplase in Acute Myocardial Infarction: The ASSENT-2 Double-Blind Randomised Trial. *Lancet*. 1999;354(9180):716-22. doi: 10.1016/S0140-6736(99)07403-6.
5. ISIS-4: A Randomised Factorial Trial Assessing Early Oral Captopril, Oral Mononitrate, and Intravenous Magnesium Sulphate in 58,050 Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345(8951):669-85.
6. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus Tenecteplase-Facilitated Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction (ASSENT-4 PCI): Randomised Trial. *Lancet*. 2006;367(9510):569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68147-6.
7. Hariharaputhiran S, Peng Y, Ngo L, Ali A, Hossain S, Visvanathan R, et al. Long-Term Survival and Life Expectancy Following an Acute Heart Failure Hospitalization in Australia and New Zealand. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1519-28. doi: 10.1002/ehfj.2595.
8. Garred CH, Malmborg M, Malik ME, Zahir D, Christensen DM, Arulmuruganthavadiel A, et al. Age-Specific Mortality Trends in Heart Failure Over 25 Years: A Retrospective Danish Nationwide Cohort Study. *Lancet Healthy Longev*. 2024;5(5):e326-35. doi: 10.1016/S2666-7568(24)00029-1.
9. Foroutan F, Rayner DG, Ross HJ, Ehler T, Srivastava A, Shin S, et al. Global Comparison of Readmission Rates for Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(5):430-44. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.040.
10. 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.
11. van Essen BJ, Ceelen DCH, Ouwerkerk W, Teng TK, Tharshana GN, Hew FM, et al. Pharmacologic Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(24):2513-26. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.054.
12. Desai AS, Solomon S, Claggett B, McMurray JJ, Rouleau J, Swedberg K, et al. Factors Associated with Noncompletion during the Run-in Period Before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(6):e002735. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002735.
13. Hazewinkel AD, Gregson J, Pocock SJ, McMurray J, Solomon SD, Claggett B, et al. Re-Evaluating Recurrent Events in Heart Failure Trials: Patterns, Prognostic Implications, and Analytical Improvements. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(23):2304-23. doi: 10.1016/j.jacc.2025.03.543.
14. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH E9(R1): Addendum on Estimands and Sensitivity Analysis in Clinical Trials to the Guideline on Statistical Principles for Clinical Trials. Geneva: ICH; 2019.
15. Fleming TR, Carroll KJ, Wittes JT, Emerson SS, Rothmann MD, Collins S, et al. A Perspective on the Appropriate Implementation of ICH E9(R1) Addendum Strategies for Handling Intercurrent Events. *Stat Med*. 2025;44(10):e70104. doi: 10.1002/sim.70104.
16. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Comprehensive Meta-Analysis of Five Randomised Controlled Trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
17. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
18. Zou X, Shi Q, Vandvik PO, Guyatt G, Lang CC, Parpia S, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2022;175(6):851-61. doi: 10.7326/M21-4284.
19. Psotka MA, Abraham WT, Fiuzat M, Filippatos G, Lindenfeld J, Ahmad T, et al. Functional and Symptomatic Clinical Trial Endpoints: The HFC-ARC Scientific Expert Panel. *JACC Heart Fail*. 2022;10(12):889-901. doi: 10.1016/j.jchf.2022.09.012.
20. Krantz MJ, Senatore F, Psotka MA, Fiuzat M, Southworth MR, Stockbridge N. Heart Failure Endpoints in Food and Drug Administration Pivotal Trials. *Eur Heart J*. 2026;47(19):2245-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehag069.
21. Sugano H, Narukawa M. Composite endpoints in contemporary cardiovascular trials: trends in phase 3 trials and key issues in regulatory review. *Clin Pharmacol Ther*. 2026 Jun 29. doi:10.1002/cpt.70375.



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