Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS QUE MUDARAM A PRÁTICA CLÍNICA RECENTE: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

CRITICAL ANALYSIS OF STUDIES THAT HAVE CHANGED RECENT CLINICAL PRACTICE: HEART FAILURE

Antonio Carlos Pereira Barretto[1,2,3]
Juliano Novaes Cardoso[3,4]
Mucio Tavares de Oliveira Junior[5]

1. Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
2. Serviço de Prevenção e Reabilitação do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
3. Serviço de Cardiologia do Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil.
4. Unidade de Miocardiopatia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
5. Hospital-dia do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Antonio Carlos Pereira-Barretto
Rua Piave, 103 – Morumbi, São Paulo, Brasil. CEP 05620-010
pereira.barretto@incor.usp.br

Recebido em 20/05/2019,
Aceito em 07/07/2019

RESUMO

Neste artigo analisamos criticamente artigos que foram importantes para modificar nossa prática clínica. Na insuficiência cardíaca, doença com características de malignidade, é sempre importante adotarmos condutas que melhorem essa história natural. O primeiro artigo é um Registro europeu, o BIOSTAT-CHF, que documentou dois pontos importantes da prática clínica. O primeiro é que, apesar das evidências científicas, os médicos continuam não prescrevendo os medicamentos de comprovada eficácia como deveriam e o segundo é que quando os prescrevem indicam doses baixas e que essas doses baixas não melhoram a evolução dos pacientes. O segundo e terceiro artigos analisados documentaram que é possível melhorar a evolução dos indivíduos com IC, reduzindo a frequência cardíaca quando elevada, apesar do tratamento prescrito e que um bloqueio neuro-hormonal mais completo reduz a mortalidade. Prescrever, numa doença com essa potencial gravidade, a ivabradina e o sacubitril/valsartana melhora substancialmente a qualidade de vida e reduz a descompensação e a mortalidade nas pessoas com IC. O quarto artigo documentou que a suspensão do tratamento quando ocorre reversão do remodelamento cardíaco leva a agravamento do quadro clínico em cerca de metade dos pacientes e sua reintrodução promove melhora novamente, mas não de todos que pioraram. Os artigos indicam caminhos para um tratamento mais eficaz da IC.

Descritores: Insuficiência Cardíaca; Frequência; Cardíaca; Remodelação.

ABSTRACT

In this article we critically analyze articles that have been important in modifying our clinical practice. In heart failure, a disease with characteristics of malignancy, it is always important to adopt conducts that improve this natural history. The first article is a European Registry, the BIOSTAT-CHF, that documents two important points in clinical practice. The first is that, despite scientific evidence, physicians continue to not prescribe drugs proven to be effective, as they should, and the second point is that, when they do prescribe them, they prescribe low doses that do not improve the patients' evolution. The second and third papers analyzed state that it is possible to improve the evolution of individuals with HF by reducing the heart rate when elevated, despite the prescribed treatment, and that a more complete neuro-hormonal block reduces mortality. In a disease with this potential severity, prescribing ivabradine and sacubitril/valsartan substantially improves the quality of life and reduces decompensation and mortality in people with HF. The fourth paper reports that discontinuation of treatment when reversion of cardiac remodelling occurs could lead to the worsening of the clinical situation in around 50% of patients and that its reintroduction promotes improvement again, but not for all worsening patients. These papers showed us ways to treat heart failure more effectively.

Keywords: *Heart Failure; Heart Rate; Remodelling.*

Na Cardiologia as condutas são na sua grande maioria fundamentadas na Medicina Baseada em Evidências, em especial para a Insuficiência Cardíaca (IC). O tratamento com bloqueadores neuro-humorais revolucionou o tratamento da IC, melhorando muito sua evolução, o prognóstico e a qualidade de vida dos portadores desta síndrome.[1] A conduta está bem estabelecida e é bem conhecida e não vinha sofrendo mudanças há anos.[1]

Desde os estudos com os betabloqueadores, na IC, no final dos anos 1900 e inicio dos anos 2000, não tínhamos novos grandes estudos com medicamentos com impacto na sua evolução, tendo surgido mais recentemente pelo menos dois estudos.[2,3]

Apesar da documentação da eficácia dos medicamentos clássicos e de serem bem conhecidos, observa-se que a prescrição destes medicamentos não é realizada como se deve. Os medicamentos de eficácia comprovada: inibidores da enzima conversora (ECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), espironolactona e os betabloqueadores são prescritos em doses menores do que aquelas que tiveram sua eficácia comprovada.[1] Apesar de se observar um aumento das doses prescritas dos medicamentos com o passar dos anos, ainda se constata percentual expressivo das prescrições com doses baixas.

O Registro BIOSTAT-CHF, um estudo prospectivo em que os médicos foram incentivados a prescrever os bloqueadores neuro-hormonais, procurando atingir as doses plenas destes medicamentos, comprovou dois pontos importantes que observamos na prática clínica.[4] A maioria dos médicos, mesmo incentivados, não prescreveu os medicamentos nas doses consideradas ideais, com somente cerca de 60% prescrevendo inibidores da ECA ou BRA na dose igual ou superior a 50% da dose alvo e 40% prescrevendo os betabloqueadores em dose igual ou superior a 50% da dose alvo.[4] Neste estudo realizado na Europa, foi curioso observar que os médicos dos países nórdicos atingiram percentual significativamente maior de prescrições com as doses recomendadas, fato não observado na mesma proporção nos países latinos. Os médicos dos países nórdicos nos demonstram que é possível prescrevê-las nas doses corretas.[4]

O outro ponto que o estudo mostrou foi que os pacientes que receberam os medicamentos em dose inferior a 50% da dose alvo apresentaram pior evolução, com maior mortalidade e maior taxa de hospitalizações (Figura 1).[4]

Considero este artigo importante, pois é um Registro de vida real e documentou ser possível modificar a evolução dos pacientes com IC, mas para que se obtenha esta melhora é necessário prescrever os medicamentos nas doses que tiveram sua eficácia comprovada.[1,4] O Registro documentou, no mundo real, que a utilização de doses baixas não melhorou a evolução dos pacientes e que a prescrição de doses mais elevadas (50% ou mais da dose plena) reduziu significativamente a mortalidade.[4] Precisamos ter isto sempre em mente e tentar sempre prescrever os medicamentos nas doses que tiveram sua eficácia comprovada.[1,4]

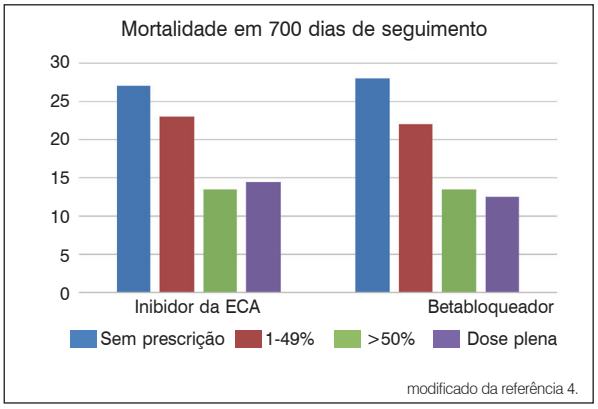

Figura 1. Mortalidade com 700 dias de seguimento de acordo com a dose prescrita de inibidores da ECA e de Betabloqueador.

O motivo para a prescrição de doses mais baixas decorre, em geral, da gravidade dos pacientes, muitos com pressão arterial reduzida, da pouca experiência que a maioria dos médicos têm em tratar pacientes com IC e principalmente pelo receio do clínico dos efeitos colaterais com o aumento das doses. Na Europa acrescentaram que os pacientes latinos são menores (menos pesados) do que os nórdicos e isto poderia influenciar na tolerabilidade à dose prescrita, levando a prescrição de doses mais baixas pelos médicos latinos, como observado no Registro BIOSTAT-CHF.[4]

Apesar do tratamento com bloqueadores neuro-hormonais ter reduzido substancialmente a mortalidade e melhorado a qualidade de vida dos pacientes, comparando com outras doenças a IC continua doença grave e novos tratamentos são necessários e podem melhorar ainda mais a evolução.

ESTUDO SHIFT

Em 2010, tivemos a publicação do estudo SHIFT, com uma proposta interessante e bem fundamentada de que reduzindo a frequência cardíaca dos pacientes em ritmo sinusal ocorreria melhora da evolução dos pacientes.[2] O conceito de que reduzir a frequência seria importante na IC já era conhecido com base nas observações dos estudos com betabloqueadores.[1,5]

Na análise dos resultados dos estudos com betabloqueadores se documentou relação entre a redução da frequência cardíaca e a da mortalidade. Para cada redução de 5 batimentos por minuto observou-se uma redução em 18% na taxa de mortalidade.[5]

Análise de Registros e vários estudos de tratamento da IC documentaram que a frequência cardíaca acima de 70 batimentos por minuto nos pacientes está associada a um aumento de mortalidade. De tal forma, que hoje a frequência cardíaca elevada (acima de 70 bpm) deve ser reconhecida como um marcador prognóstico e deve ser alvo de tratamento e devemos tentar reduzi-la.[1,2,6]

Em pacientes em tratamento da IC, a persistência da frequência cardíaca acima de 70 bpm, muitas vezes indica que a dose de betabloqueador está baixa e que o paciente não está betabloqueado, quer por não tolerar aumento da dose ou por não termos elevada a dose por receio. Em qualquer uma das situações a frequência acima de 70 bpm é indicativo de aumento de risco de hospitalização e de morte, devendo ser alvo de nosso tratamento.[2] É importante ressaltar que mesmo pacientes bem tratados com doses plenas de betabloqueadores apresentam frequência cardíaca acima de 70 bpm. Em dois trabalhos que realizamos com pacientes recebendo doses plenas de betabloqueador observamos que mais de 35% dos pacientes apresentavam a frequência cardíaca acima de 70 bpm.[7,8]

Considerando a frequência cardíaca acima de 70 bpm como indicativo de tratamento, se o paciente está em ritmo sinusal com o tratamento que julgamos ser o possível devemos prescrever ivabradina para reduzir esta frequência cardíaca elevada. O estudo SHIFT documentou que estes pacientes tratados com ivabradina apresentaram redução de 18% do risco de morte e hospitalização.[2] Numa doença maligna como a IC essa redução auxilia a mudar esta história natural tão negativa.

Na prática clínica, devemos combater nossa inércia no consultório e sempre que encontrarmos um paciente com frequência cardíaca acima de 70 bpm devemos intervir, procurando reduzi-la. Os estudos vêm mostrando que frequências próximas a 60 bpm são aquelas acompanhadas de melhor evolução.[6] Vale lembrar que a ivabradina é muito bem tolerada com incidência mínima de eventos colaterais e que auxiliando a controlar a frequência cardíaca nos auxilia a reduzir a morbi/mortalidade da IC.[2]

A frequência acima de 70 bpm é um limite para indicarmos a necessidade de revermos o tratamento, mas o risco de morte é tanto maior quanto mais elevada a frequência, assim devemos ficar atentos a este dado propedêutico de fácil obtenção e encontrando a frequência elevada, tomar a atitude de otimizar os medicamentos que vinha tomando, se pertinente prescrever ivabradina, pois reduzindo a frequência cardíaca elevada estaremos melhorando o prognóstico para o paciente, reduzindo hospitalizações e mortalidade por IC.[2]

ESTUDO PARADIGM-HF

Em 2014, novo estudo trouxe resultado que nos leva a mudar nossa conduta no tratamento da IC.[3] O estudo PARADIGM-HF, foi estudo que comparou a evolução dos pacientes tratados com o enalapril, tratamento de comprovada eficácia na IC, com o sacubitril valsartana, um medicamento novo com duplo mecanismo de ação.[3] Além de bloquear o sistema renina angiotensina, como fazem inibidores da ECA e BRAs, os inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina (INRA) bloqueiam a quebra do peptídeo natriurético do tipo-B (BNP) aumentando a vasodilatação por aumentar vasodilatadores como os peptídeos natriuréticos.[3]

O estudo PARADIGM-HF mostrou que este novo medicamento era mais eficaz que o tradicional enalapril, reduzindo no objetivo primário a mortalidade e as hospitalizações por IC em 20%, mas reduzindo também a mortalidade por todas as causas em 20% e as hospitalizações também em 21%. Frente a este resultado devemos na presença de pacientes com IC prescrever este novo medicamento que é mais eficaz que o tratamento usual com inibidores da ECA e BRAs.[3]

Importante lembrar que na troca do inibidor da ECA pelo sacubitril valsartana devemos suspender o inibidor da ECA por 36 horas e depois administrar o novo medicamento. Se o paciente vier tomando um BRA a troca pode ser imediata na próxima dose.[3]

Numa doença com características de malignidade como a IC devemos sempre prescrever os medicamentos que melhores resultados promovam.[1,3]

A semelhança do que abordamos para inibidores da ECA, BRAs e betabloqueadores, o sacubitril valsartana deve ser prescrito procurando-se atingir a dose alvo. Doses mais baixas não promovem os mesmos resultados que as doses mais elevadas. Assim a dose de 24/26 mg duas vezes ao dia pode ser prescrita para iniciar o tratamento, mas a cada 15 dias devemos aumentar a dose para 49/51 mg duas vezes ao dia e depois 97/103 mg duas vezes ao dia, essas doses mais elevadas promovem resultados mais impactantes.

A experiência tem mostrado que o medicamento é bem tolerado e promove menor elevação de potássio e menor elevação de ureia e creatinina que os inibidores da ECA ou BRAs.

Uma dúvida que tem surgido é se em pacientes virgem de tratamento para a IC podemos iniciar o tratamento com este medicamento, uma vez que o estudo PARADIGM-HF fez a troca do inibidor da ECA pelo novo medicamento. Frente aos resultados mais expressivos com o novo medicamento não vejo necessidade de iniciar o tratamento com uma droga menos eficaz para depois trocar se o resultado não for o desejado.

Desde o lançamento do sacubitril valsartana devemos continuar prescrevendo a tríplice terapia, com um betabloqueador, a espironolactona e agora o sacubitril valsartana para que nossos pacientes tenham a chance de ter uma melhor evolução.[1,3]

ESTUDO TRED-HF

O último estudo que selecionamos foi o TRED-HF publicado em 2019 que aborda a possibilidade de suspensão dos medicamentos após a reversão do remodelamento cardíaco.[9] A pergunta se podemos ou não suspender os medicamentos após uma melhora da fração de ejeção ou redução da dilatação cardíaca é recorrente e até esta publicação não havia sido pesquisada de maneira cientifica.[9]

Neste estudo, de maneira randomizada, avaliou-se a evolução dos pacientes que tiveram seu tratamento suspenso após terem apresentado elevação da fração de ejeção para valores superiores a 50% ou que o volume diastólico final havia normalizado e que apresentavam níveis de NT-proBNP inferior a 250 ng/L. Foram incluídos 51 pacientes, divididos em dois grupos, um em que o tratamento foi mantido e outro em que foi suspenso. Após seis meses de seguimento 11 (44%) pacientes do grupo que tiveram as drogas suspensas atingiram o objetivo primário de reapresentar perda da função ventricular caracterizada por redução da fração de ejeção em mais de 10% ou atingirem valores inferiores a 50% ou dilatação do VE de 10% ou reaparecimento de dilatação do VE.[9] Após seis meses os grupos foram invertidos e voltou-se a observar resultados semelhantes com cerca de 40% dos pacientes apresentando piora da função ventricular ao terem o tratamento suspenso.[9] Com a reintrodução do tratamento 85% voltaram a apresentar fração de ejeção superior a 50%.[9]

Este resultado mostra que cerca de 40% dos pacientes com cardiomiopatia dilatada que tiveram reversão do remodelamento (melhora da função cardíaca) com o tratamento ao suspenderem o esquema terapêutico voltaram a dilatar e a apresentar piora da função ventricular.[9] A reintrodução volta a promover melhora da função ventricular, mas não em todos.

No conjunto este estudo destaca que o risco de o paciente vir a piorar com a suspensão do tratamento é bastante aumentado.

Este estudo só incluiu pacientes com cardiomiopatia dilatada e não sabemos se estes resultados se aplicam para IC de outras etiologias. A casuística é pequena e não permite análise de subgrupos que poderiam indicar quais os pacientes que teriam pior evolução com a suspensão do tratamento.

Ao abordarmos a IC, doença grave, evolutiva, com características de malignidade, as evidências indicam que o tratamento melhora seu prognóstico. O melhor resultado é observado com a adoção do melhor esquema terapêutico existente, empregando-se todas as "armas" existentes para combater essa doença grave. Nas formas iniciais ou pouco sintomáticas o tratamento correto previne a progressão e nas formas avançadas reduz sua gravidade. Nos pacientes que melhoram com o tratamento

sua suspensão pode ser deletéria e devemos ressaltar que o tratamento com doses baixas dos medicamentos não teve comprovação de eficácia e deve ser evitado, devendo-se sempre empregar as doses de comprovada eficácia utilizadas nos estudos e que tiveram sua eficácia documentada.[1]

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: O artigo foi escrito por ACPB e revisado pelos JNC, MTOJ que fizeram contribuições importantes na sua definição final. Por se tratar de artigo de revisão, todos contribuíram acrescentando aspectos de sua experiência na análise crítica dos artigos selecionados. Os artigos foram selecionados pelos três autores.

REFERÊNCIAS

1. **Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018:111(3):436-539.**
2. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376(9744):875-85.
3. **McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al., Committees P-Hla. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.**
4. **Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Fillipatos G, et al. Determinants and clinical outcome of up titration of ACE-Inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study Eur Heart J. 2017;38:1883-90.**
5. McAlister FA; Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: Beta-Blocker Dose, Heart Rate Reduction, and Death in Patients with Heart Failure. Ann Intern Med. 2009;150:784-94.
6. **Dungen HD, Musial-Bright L, Inkrot S, Apostolovic S, Edelmann F, Lainscak M, et al. Heart rate following short-term beta-blocker titration predicts all-cause mortality in elderly chronic heart failure patients: insight from the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail. 2014;16:907-14.**
7. Moreno IB, Del Carlos CH, Pereira-Barretto AC. Tratamento otimizado e redução da frequência cardíaca na insuficiência cardíaca crônica. Arq Bras Cardiol. 2013;101 (5):442-8.
8. **Cardoso JN, Cunha M, Nett ECS, del Carlo CH, Cardoso CMR, Curiati MNC, et al. Frequência Cardíaca acima de 70 bpm é frequente em pacientes com IC corretamente tratados? Arq Bras Cardiol. 2019; aprovado para publicação.**
9. **Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al.Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): na open-label, pilot, randomized trial. Lancet. 2019;393;61-73.**