



**Novas terapêuticas na insuficiência cardíaca
com fração de ejeção reduzida
Revisão Sistemática**

Rúben Domingos Dos Anjos Dias

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel de Carvalho Rodrigues
Coorientadora: Dra. Adriana Sofia Rei Pacheco
Coorientador: Dr. João Ricardo Cordeiro de Campos Faia

Abril de 2022

Dedicatória

“Nada é para sempre, dizemos, mas há momentos que parecem ficar suspensos, pairando sobre o fluir inexorável do tempo” - José Saramago

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Carvalho de Rodrigues pela disponibilidade e orientação demonstradas durante a realização desta dissertação.

Ao Dr. João Faia e Dr.^a. Adriana Pacheco por terem aceitado colaborar nesta dissertação, bem como todo o tempo dispensado, amizade e conselhos dados.

À minha família, especialmente aos meus pais e irmão, por sempre terem acreditado no meu sonho e nunca duvidarem que conseguiria atingir os meus objetivos.

À Catarina pela sua paciência, apoio incondicional e presença continua nesta longa etapa.

Aos meus amigos, especialmente ao Ricardo, Martingo, Moreira, Jota e Lucas pela amizade e companheirismo.

Aos meus afilhados por toda a diversão e alegria que me trouxeram.

A todas as pessoas que fizeram estes 6 anos memoráveis.

A todos, o meu mais sincero e honesto obrigado.

Resumo

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome que tem sintomas e sinais típicos resultantes da redução do débito cardíaco e/ou elevação das pressões intracardíacas em repouso ou durante o esforço. Trata-se de um grave problema de saúde pública que atinge um elevado número de pessoas, tendo uma prevalência nos países desenvolvidos de cerca de 1-2% e uma incidência estimada em 5-10 pessoas por cada 1000, anualmente. Em Portugal, a prevalência global da IC crónica na população adulta foi estimada no estudo EPICA em 4,36%, estando relacionada com o envelhecimento da população e, deste modo, é esperado que o impacto desta síndrome aumente substancialmente. A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida é responsável por cerca de 50% de todos os casos de insuficiência cardíaca. Assim, diversos ensaios clínicos têm sido realizados para otimizar o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Dos vários ensaios realizados, observa-se que a substituição do IECA por um ARNI como primeira linha tem uma maior redução do risco de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC, bem como a utilização dos iSGLT-2 como primeira linha de tratamento demonstrou uma redução do risco de hospitalizações ou morte, independentemente da presença de diabetes.

Objetivo: Avaliar a eficácia na redução da mortalidade e hospitalização pelas novas terapêuticas, mais especificamente, ARNI e iSGLT2 como primeira linha de tratamento na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida comparativamente à terapêutica *standard*.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa abrangente na plataforma *PubMed* de ensaios clínicos randomizados com o intuito de encontrar estudos sobre a eficácia dos ARNI ou iSGLT-2 na insuficiência cardíaca com fração reduzida. O risco de viés foi avaliado. O principal *outcome* corresponde a um conjunto de hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares e o *outcome* secundário consiste no agravamento da insuficiência cardíaca.

Resultados: Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados e duas meta-análises que envolveram 49 240 participantes, dos quais 17 395 são do grupo experimental e 15

047 do grupo de controlo, sendo que em dois estudos não discriminaram esta distribuição, n=16 798.

Sete estudos revelaram resultados significativos no *outcome* principal: dois destes avaliaram a eficácia da empagliflozina (*outcome* primário de 5,7% e 19,4% no grupo experimental vs. 8,5% e 24,7% no grupo de controlo, *hazard ratio* 0.66 e 0.75, intervalo de confiança 95%, $p < 0.001$), outros dois avaliaram a eficácia da dapagliflozina (*outcome* primário de 13-19,8% e 16,1% no grupo experimental vs. 17,4-25,2% e 20,9% no grupo de controlo, *hazard ratio* 0.73 e 0.75, intervalo de confiança 95%, $p < 0.001$ e $p=0.002$), um dos estudos avaliou a eficácia da dapagliflozina e da empagliflozina (*outcome* primário de 16,3% e 19,4% no grupo experimental vs. 20,2% e 24,7% no grupo de controlo, *hazard ratio* 0.74, intervalo de confiança 95%, $p < 0.0001$) e outros dois avaliaram a eficácia do sacubitril-valsartan (*outcome* primário de 914 e 15-20,9% no grupo experimental vs. 1117 e 24-24,9% no grupo de controlo, *hazard ratio* 0.64-0.77 e 0.80, intervalo de confiança 95%, $p < 0.0001$ e $p=0.0094-0.0008$), evidenciando todos que o grupo experimental tem menor risco de mortalidade e frequência de hospitalizações comparativamente com o grupo de controlo.

Conclusão: Os iSGLT-2 e o ARNI como primeira linha de tratamento, em monoterapia ou em associação, e a implementação rigorosa de recomendações baseadas em evidências nas diretrizes sobre insuficiência cardíaca, demonstraram ser eficazes na redução da mortalidade e na frequência de hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida. Deste modo, cada vez mais fármacos começam a surgir, nomeadamente o omecantiv mecarbil e a vericiguat. Apesar disso, é necessário realizar mais estudos sobre terapêuticas farmacológicas na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida que possam vir a demonstrar maior eficácia prognóstica.

Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; Fração de ejeção reduzida.

Abstract

Introduction: Heart failure (HF) is a syndrome that has typical symptoms and signs resulting from reduced cardiac output and/or increased intracardiac pressures at rest or during exertion. It is a serious public health problem that affects a large number of people, with prevalence in developed countries of about 1-2% and an estimated incidence of 5-10 people per 1000 annually. In Portugal, the global prevalence of chronic HF in the adult population was estimated in the EPICA study at 4.36%, being related to the aging of the population and, therefore, the impact of this syndrome is expected to increase substantially. Heart failure with reduced ejection fraction accounts for about 50% of all cases of heart failure. Thus, several clinical trials have been performed to optimize the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. From the various trials carried out, it is observed that the replacement of ACE inhibitors with an ARNI as a first line has a greater reduction in the risk of death from cardiovascular causes or hospitalization for HF, as well as the use of iSGLT-2 as a first line of treatment demonstrated a reduced risk of hospitalizations or death, regardless of the presence of diabetes.

Objective: To evaluate the effectiveness in reducing mortality and hospitalization by the new therapies, more specifically, ARNI and iSGLT2 as first-line treatment in heart failure with reduced ejection fraction compared to standard therapy.

Methods: A comprehensive search was performed on the PubMed platform of randomized clinical trials in order to find studies on the efficacy of ARNI or iSGLT-2 in reduced fraction heart failure. The risk of bias was assessed. The main outcome corresponds to a set of hospitalizations for heart failure or death from cardiovascular causes and the secondary outcome is the worsening of heart failure.

Results: Six randomized clinical trials and two meta-analyses involving 49,240 participants were included, of which 17,395 are from the experimental group and 15,047 from the control group, and two studies did not discriminate this distribution, n=16,798.

Seven studies showed significant results in the main outcome: two of these evaluated the efficacy of empagliflozin (primary outcome of 5.7% and 19.4% in the experimental group vs. 8.5% and 24.7% in the control group, hazard ratio 0.66 and 0.75, 95% confidence interval, $p < 0.001$), two others evaluated the efficacy of dapagliflozin (primary outcome of 13-19.8% and 16.1% in the experimental group vs. 17.4-25.2% and

20.9% in the control group, hazard ratios 0.73 and 0.75, confidence interval 95%, $p < 0.001$ and $p = 0.002$), one of the studies evaluated the efficacy of dapagliflozin and empagliflozin (primary outcome of 16.3% and 19.4% in the experimental group vs. 20.2% and 24.7% in the control group, hazard ratio 0.74, 95% confidence interval, $p < 0.0001$) and two others evaluated the efficacy of sacubitril-valsartan (primary outcome of 914 and 15-20.9% in the group experimental vs. 1117 and 24-24.9% in the control group, hazard ratio 0.64-0.77 and 0.80, 95% confidence interval, $p < 0.0001$ and $p = 0.0094-0.0008$), evidencing all that the experimental group has a lower risk of mortality and frequency of hospitalizations compared to the control group.

Conclusion: iSGLT-2 and ARNI as a first-line treatment, alone or in combination, and rigorous implementation of evidence-based recommendations in heart failure guidelines, have been shown to be effective in reducing mortality and the frequency of hospitalizations in patients with heart failure. heart rate and reduced ejection fraction. Thus, more and more drugs begin to appear, namely omecantiv mecarbíl and vericiguat. Despite this, further studies are needed on pharmacological therapies in heart failure with reduced ejection fraction that may demonstrate greater prognostic efficacy.

Keywords

Heart failure; heart failure with reduced ejection fraction; Reduced ejection fraction

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Índice	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução.....	1
2. Métodos	3
2.1 Critérios de Inclusão.....	3
2.2 Critérios de Exclusão.....	3
2.3 Pesquisa.....	3
2.4 Seleção de Artigos	4
2.5 <i>Outcome</i> Primário	4
2.6 <i>Outcome</i> Secundário	4
2.7 Extração de dados	4
2.8 Análise do risco de viés dos estudos incluídos na revisão	5
3. Resultados	7
3.1 Seleção de Artigos.....	7
3.2 Descrição Geral dos Estudos Incluídos.....	8
3.3 Análise de Viés dos estudos incluídos	9
3.4 Hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares	11
3.5 Agravamento da insuficiência cardíaca.....	12
3.6 Eventos Adversos	13
4. Discussão	15
4.1 Mecanismo de ação dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT-2) na IC FEr	15

4.2 Eficácia prognóstica dos Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT-2) na IC FEr	16
4.3 Mecanismo de ação do Recetor da angiotensina-inibidor da neprilisina (ARNI) na IC FEr	18
4.4 Eficácia prognóstica do Recetor da angiotensina-inibidor da neprilisina (ARNI) na IC FEr	19
4.5 Limitações da Revisão Sistemática	20
4.6 Implicações clínicas	20
5. Conclusão.....	21
6. Referências Bibliográficas	23
7.1 ANEXO I – Definição de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, levemente reduzida e preservada.....	29
7.2 ANEXO II – Classificação funcional New York Association	30
7.3 ANEXO III – Causas de Insuficiência Cardíaca.....	31
7.4 ANEXO IV – Sinais e sintomas típicos de Insuficiência cardíaca.....	32
7.5 ANEXO V – Gestão do Tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.....	33
7.6 ANEXO VI – Protocolo do trabalho de investigação	35
7.7 ANEXO VII – Tabela Resumo das Características Individuais de cada estudo incluído na revisão sistemática	36

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma PRISMA 2021 do processo de seleção dos artigos incluídos	7
Figura 2. Avaliação dos domínios individuais de risco de viés de cada estudo incluído	9
Figura 3. Proporção do risco de viés dos estudos incluídos.....	10

Lista de Tabelas

Tabela 1. Hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares	11
Tabela 2. Agravamento da insuficiência cardíaca	12
Tabela 3. Critérios PICO.....	35
Tabela 4. Resumo das características individuais de cada estudo incluído.....	36

Lista de Acrónimos

ARA	Antagonista do recetor da angiotensina
ARNI	Recetor da angiotensina – inibidor da neprilisina
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CI	Intervalo de confiança
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HFrEF	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IC	Insuficiência cardíaca
IC FEmr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção minimamente reduzida
IC FEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IC FER	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
iSGLT-2	Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2
MRA	Antagonista do recetor de aldosterona
NEPi	Inibidor da neprilisina
NT-proBNP	Peptídeo natriurético N-terminal pró-B do plasma
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona

1. Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por sintomas típicos como dispneia, edema dos membros inferiores e cansaço que podem ser acompanhados por sinais, tais como distensão venosa jugular, crepitações pulmonares e edema periférico, causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, como por exemplo disfunção miocárdica ou valvular, pericárdica e endocárdica ou anormalidades de ritmo cardíaco e condução, resultando num débito cardíaco reduzido e/ou pressões intracardíacas elevadas em repouso ou durante o esforço (3,4,5,6).

O diagnóstico de IC é apoiado por pelo menos um dos seguintes elementos: níveis elevados de peptídeo natriurético (NT-proBNP ≥ 125 pg/mL ou BNP ≥ 35 pg/mL) e/ou evidência objetiva de congestão pulmonar cardiogénica ou sistémica por modalidades diagnósticas, como o ecocardiograma ou raio-x do tórax. Está também relacionada com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo que, de acordo com esta, se classifica a IC em três categorias: IC com fração de ejeção preservada (IC FE_p) FEVE $\geq 50\%$; minimamente reduzida (IC FE_{mr}) FEVE 41-49%; reduzida (IC FE_r) FEVE $\leq 40\%$ (3,4,5,6).

É importante salientar que a IC FE_r, responsável por cerca de 50% de todos os casos de insuficiência cardíaca, é caracterizada pela perda de cardiomiócitos e estiramento, promovendo a ativação dos sistemas neuro-hormonais, nomeadamente ativação do sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina e hormona antidiurética. Se não tratados, estes mecanismos mal adaptativos são, em última instância, prejudiciais, visto que provocam retenção de sódio e fluídos, bem como vasoconstrição sistémica, originando uma remodelação ventricular adversa, a qual contribui para a deterioração da função sistólica (9).

A prevalência da IC em países desenvolvidos é estimada em cerca de 1-2% da população adulta e os dados de incidência revelam que a IC afeta entre 5-10 pessoas por cada 1000, anualmente (1,2).

Em Portugal, a prevalência global desta patologia na população adulta foi estimada no estudo EPICA em 4,36%, atingindo os 7,63% na faixa dos 60-69 anos, 12,67% na faixa dos 70-79 anos e 16,14% acima dos 80 anos. Deste modo, com o envelhecimento da população associado aos principais fatores de risco para a IC, tais como doença arterial coronária, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, tabagismo e obesidade, é esperado que o impacto desta síndrome aumente substancialmente. Assim, a presença de múltiplas comorbilidades é uma das principais determinantes do prognóstico e da qualidade de vida (1).

Tendo em conta estes dados, a insuficiência cardíaca é um problema grave de saúde pública que, apesar dos avanços no tratamento farmacológico e não farmacológico, bem como na gestão da síndrome, atinge um elevado número de pessoas e está associado a mortalidade e morbidade elevadas (1,2).

O tratamento farmacológico, preconizado nas *guidelines* de 2016, para a IC sintomática com FEVE reduzida tem como objetivos principais a redução da mortalidade, prevenção de hospitalizações recorrentes e melhoria do estado clínico, capacidade funcional e qualidade de vida. Deste modo, o tratamento recomendado consiste na introdução de B-bloqueante, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) / recetor da angiotensina – inibidor da neprilisina (ARNI, como o sacubitril-valsartan), antagonista do recetor de aldosterona (MRA), inibidores do cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT-2, tais como dapagliflozina/empagliflozina) e, por fim, os diurético de ansa se houver sintomas e sinais de congestão associados. Caso o quadro se mantiver, as opções variam consoante as características do doente. Assim, se tolerar o IECA/ARA, este pode ser substituído pelo ARNI ou caso mantenha sintomatologia, apesar da terapêutica médica otimizada, poderá ter indicação para ressincronização cardíaca (CRT) (3,4,5,6).

A substituição do IECA pelo ARNI como primeira linha de tratamento da IC com fração de ejeção reduzida tem despertado interesse na comunidade científica. Deste modo, o estudo do paradigma-hf mostrou que o ARNI é preferido ao IECA, uma vez que se obtém uma maior redução do risco de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC. Além disso, ocorre uma melhoria na função diastólica, função ventricular esquerda, carga de arritmias ventriculares e qualidade de vida (7,10,11,13,14).

A utilização dos iSGLT-2 como primeira linha de tratamento também tendo sido alvo de investigação, visto que esta classe farmacológica apresenta benefícios em pacientes com IC e IC FEr. Deste modo, numa recente meta-análise observou-se a redução do risco de hospitalizações ou morte, independentemente da presença de diabetes (16,17,18,19,20).

Novas classes farmacológicas continuam a ser pesquisadas, nomeadamente o omecantiv mecarbil e a vericiguat, como possíveis tratamentos a ser implementados num futuro próximo.

Esta revisão sistemática tem como objetivo principal avaliar a eficácia na redução da mortalidade e hospitalização pelas novas terapêuticas, mais especificamente, ARNI e iSGLT2 como primeira linha de tratamento na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida comparativamente à terapêutica *standard*.

2. Métodos

A presente revisão sistemática foi elaborada segundo os critérios PRISMA (22). O protocolo deste trabalho de investigação está apresentado no anexo 6.

2.1 Critérios de Inclusão

- Participantes com idade igual ou superior a 18 anos;
- Doentes com classe funcional *New York Heart Association* II a IV;
- Fração de ejeção menor ou igual a 40%;
- Níveis de peptídeo natriurético N-terminal pró-B do plasma (NT-proBNP) maiores ou iguais a 600 pg/ml ou 400 pg/ml, se hospitalizado por insuficiência cardíaca no ano anterior;
- Doentes com terapêutica médica otimizada para insuficiência cardíaca.

2.2 Critérios de Exclusão

- Intolerância ou tratamento recente com iSGLT2;
- Sintomas de hipotensão ou pressão sistólica menor que 95 mmHg;
- Diabetes *Mellitus* tipo 1;
- Taxa de filtração glomerular estimada (TFG) inferior a 30 ml/min/1.73 m² da área de superfície corporal ou função renal em declínio rápido;
- História de angioedema;
- Concentração de potássio >5.2 mmol/L na triagem.

2.3 Pesquisa

Realizou-se uma pesquisa abrangente na plataforma *PubMed* com o intuito de encontrar estudos sobre a eficácia dos ARNI ou iSGLT-2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Deste modo, foram incluídos ensaios clínicos randomizados, diretrizes de prática clínica, meta-análises e revisões publicadas em inglês ou português até setembro de 2021. Para a pesquisa utilizou-se as seguintes palavras-chave, em inglês: “*Heart failure, heart failure with reduced ejection fraction or HFrEF*”.

2.4 Seleção de Artigos

Os títulos e *abstracts* foram sistematicamente avaliados de forma independente por dois revisores (J.F. e A.P.). Assim, os artigos considerados relevantes foram, subsequentemente, lidos na íntegra, sendo selecionados os artigos que estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. O diagrama PRISMA representado na figura 1 resume as etapas de seleção dos artigos. Por fim, não se registaram situações de desacordo quanto à elegibilidade de um estudo, pelo que não existiu necessidade de recorrer à intervenção de um terceiro revisor.

2.5 Outcome Primário

O *outcome* primário corresponde a um conjunto de hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares.

2.6 Outcome Secundário

O *outcome* secundário consiste no agravamento da insuficiência cardíaca, sendo que um episódio de agravamento equivale a uma hospitalização não programada ou uma visita urgente, resultando em terapia intravenosa.

2.7 Extração de dados

Foi utilizada uma tabela para cada um dos estudos incluídos na revisão contendo:

- Características do estudo: autor, ano de publicação, país, fator preditor em estudo e tempo de *follow-up*;
- Características dos participantes: género da população, faixa etária, classe funcional *NYHA*, FEVE, histórico médico e medicação para IC;
- Características da intervenção: Tipo de medicação, alteração da hospitalização por insuficiência cardíaca e/ou morte cardiovascular.

2.8 Análise do risco de viés dos estudos incluídos na revisão

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos será efetuada através da ferramenta: “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*”. (23)

3. Resultados

3.1 Seleção de Artigos

A pesquisa na base de dados obteve 84 resultados. Como foi utilizada apenas a *PubMed* para este efeito, não existiam registos duplicados. Do total de artigos, foram considerados 18 potencialmente elegíveis após leitura dos títulos e *abstracts*. Após avaliação do texto integral desses estudos, 8 foram incluídos na revisão sistemática. As razões que nos levaram a excluir os restantes estão resumidos abaixo, na Figura 1.

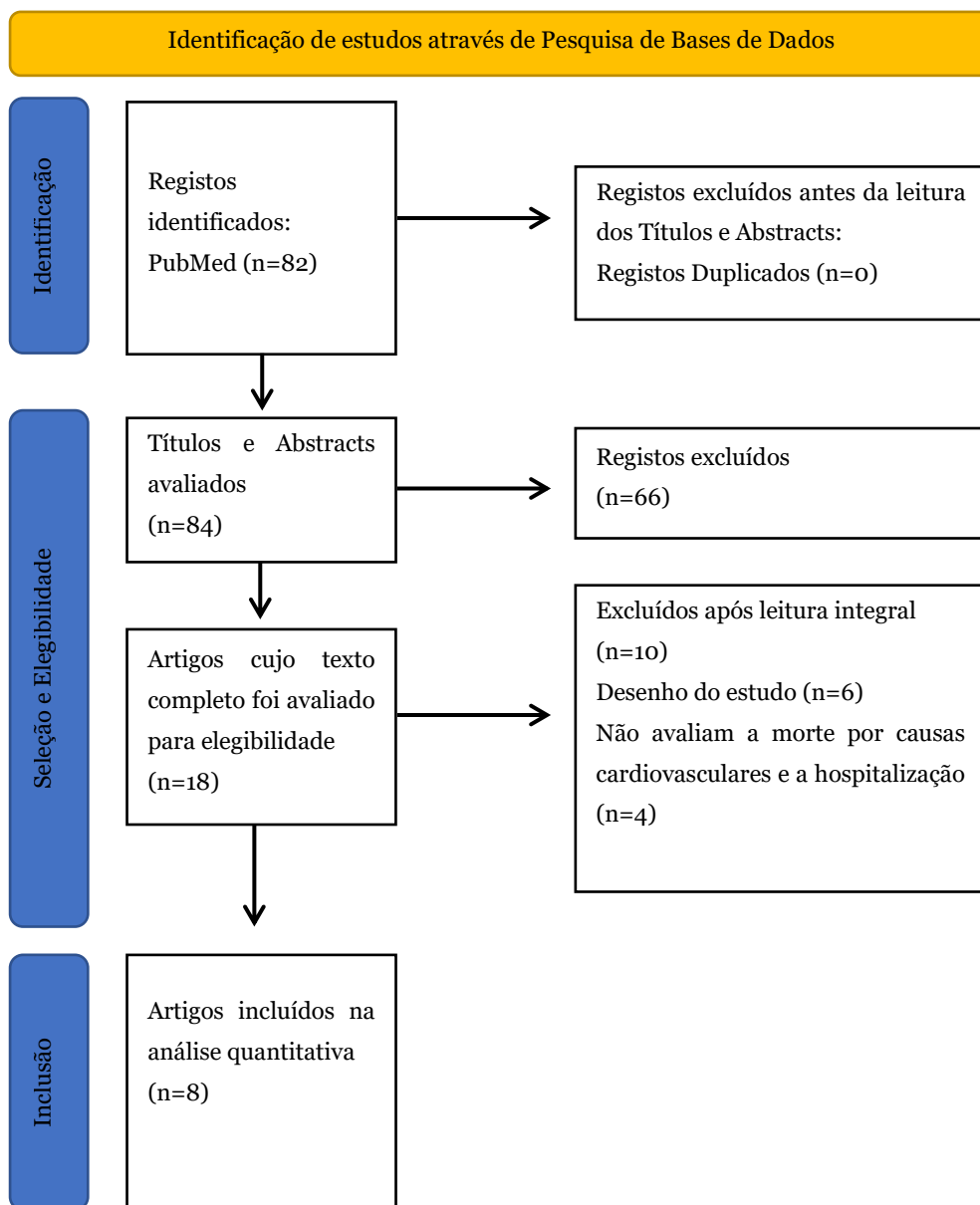


Figura 1. Fluxograma PRISMA 2021 do processo de seleção dos artigos incluídos

3.2 Descrição Geral dos Estudos Incluídos

Na presente revisão foram incluídas duas meta-análises (20,21) e seis ensaios clínicos randomizados (13,14,16,17,18,19) que estudam a eficácia do sacubitril-valsartan, empagliflozina e dapagliflozina na redução da mortalidade e hospitalização na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Os oito estudos incluíram um total de 49 240 participantes, sendo a sua maioria do sexo masculino (16,17,18,19,20), exceto em três estudos (13,14,21) que apenas tinham informação relativa ao sexo feminino. Relativamente à distribuição da população por intervenções, 17 395 participantes pertencem ao grupo experimental, 15 047 participantes pertencem ao grupo de controlo e dois estudos (13,14) com 16 798 participantes não discriminam esta distribuição.

Quatro artigos (14,18,20,21) foram realizados com participantes da Europa, Ásia, América do Norte e América Latina, dois artigos (16,17) foram elaborados com participantes da Europa, Ásia, América do Norte e América do Sul e dois artigos (13,19) não fazem alusão a esta disposição.

Em dois estudos (18,21) o tempo de *follow-up* foi 16 meses e noutros dois (13,14) foi de 27 meses. Outros três (16,17,19) tiveram tempos de seguimento diferentes, tendo um (19) sido 3 anos, outro (17) 24 meses e outro (16) 18 meses.

Quanto às características da população, em todos os estudos (13,14,16,17,18,19,20,21) a média de idade registada foi a 6^a década de vida. Sete estudos (13,14,16,17,18,20,21) avaliam uma população com classe funcional *NYHA* predominante a II, havendo um estudo (19) que não tem informação sobre esta característica. Cinco artigos (16,17,18,19,20) analisam uma população com um historial médico de diabetes *mellitus*, fibrilhação auricular, hipertensão e hospitalização por insuficiência cardíaca e a realizar como tratamento para a insuficiência cardíaca os antagonistas do recetor da aldosterona, bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou recetor da angiotensina-inibidor da neprilisina, enquanto três artigos (13,14,21) avaliam uma população com historial médico de diabetes *mellitus*, fibrilhação auricular, enfarte do miocárdio prévio e hospitalização por insuficiência cardíaca e a fazer como terapêutica para a insuficiência cardíaca os bloqueadores beta-adrenérgicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antagonistas da aldosterona ou diuréticos.

Quanto às características das intervenções, uma meta-análise fez a comparação entre a associação sacubitril-valsartan (ARNI) e a empagliflozina com placebo e empagliflozina sem ARNI com placebo, outra meta-análise comparou dapagliflozina com placebo e empagliflozina com placebo, dois estudos compararam o dapagliflozina com placebo,

dois estudos fizeram a comparação entre a empagliflozina e o placebo e dois estudos compararam o sacubitril-valsartan com o inibidor da enzima de conversão da angiotensina (enalapril). Em todos os estudos (13,14,16,17,18,19,20,21) foi analisado a hospitalização por insuficiência cardíaca e/ou morte cardiovascular.

As características individuais de cada estudo estão resumidas na tabela do anexo 7.

3.3 Análise de Viés dos estudos incluídos

O viés é um erro sistemático que pode resultar em sub ou sobrestimação do efeito de uma determinada intervenção. Nos ensaios clínicos aleatorizados controlados, podemos considerar vieses devido ao processo de randomização, desvio das intervenções pretendidas, à ausência de dados de resultados, à medição dos resultados, à seleção do resultado relatado e ainda devido a outros vieses não abrangidos nestas categorias. O risco de viés classifica-se em alto, baixo ou incerto em cada um dos domínios descritos pela “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*” (23).

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos está apresentada na Figura 2 e na Figura 3. Existiram situações em que a avaliação do risco era dúbia por não haver informação descrita suficiente ou por esta não estar escrita de forma clara.

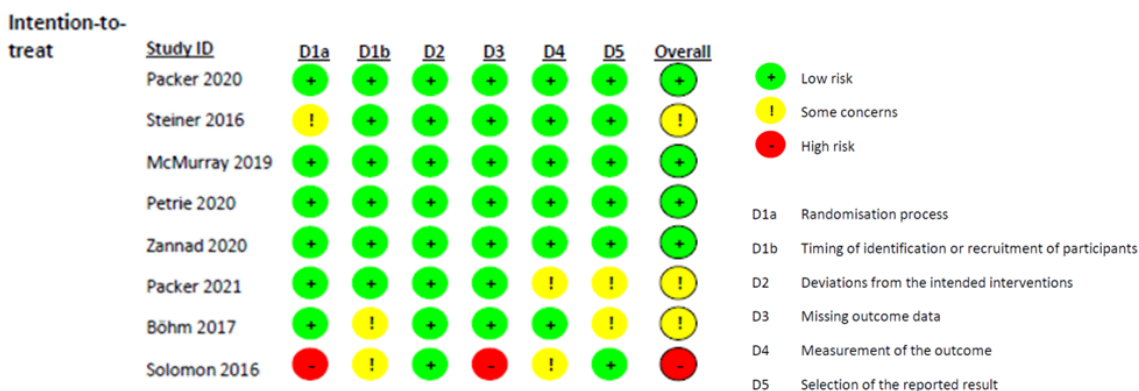


Figura 2. Avaliação dos domínios individuais de risco de viés de cada estudo incluído

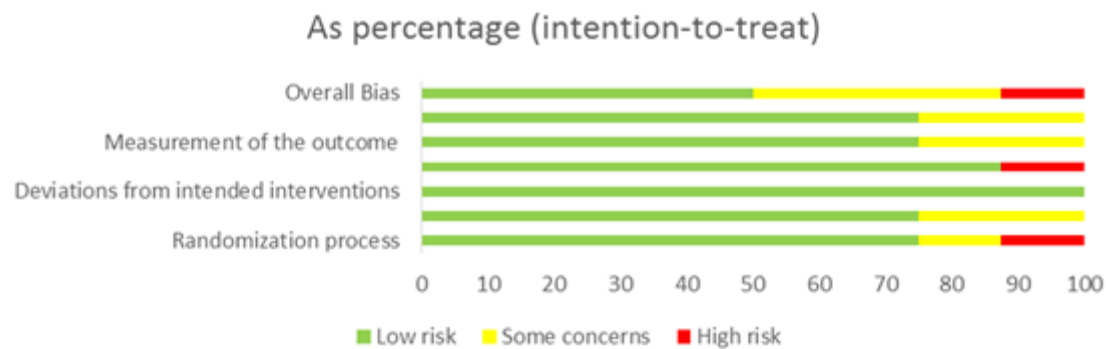


Figura 3. Proporção do risco de viés dos estudos incluídos

3.4 Hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares

Oito estudos (13,14,16,17,18,19,20,21) avaliaram este parâmetro, tendo sete revelado resultados estatísticos significativos, encontrando-se descritos na tabela 1.

Tabela 1. Hospitalizações por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares

Estudo (ano)	Grupo experimental		Grupo de controlo		Hazard Ratio (95% CI)	p value
	Intervenção	Resultado n°. (%)	Intervenção	Resultado n°. (%)		
Packer et al 2020 (18)	Empagliflozina	361 (19,4%)	Placebo	462 (24,7%)	0,75 (0,65-0,86)	<0.001
Steiner et al 2016 (19)	Empagliflozina	265 (5,7%)	Placebo	198 (8,5%)	0,66 (0,55-0,79)	<0.001
McMurray et al 2019 (17)	Dapagliflozina	382 (16,1%)	Placebo	495 (20,9%)	0,75 (0,65-0,86)	<0.001
Petrie et al 2020 (16)	Dapagliflozina	169-213 (13%-19,8%)	Placebo	227- 268 (17,4%-25,2%)	0,73-0,75 ((0,60-0,89)-(0,65-0,90))	0.002
Zannad et al 2020 (20)	Dapagliflozina Ou Empagliflozina	386 (16,3%) Ou 361 (19,4%)	Placebo	502 (21,2%) Ou 462 (24,7%)	0,74 (0,68-0,82)	<0.0001
Packer et al 2021 (21)	Associação ARNI- Empagliflozina Ou Empagliflozina	51 (15%) Ou 310 (20,9%)	Placebo	93 (24%) Ou 369 (24,9%)	0,64 (0,45-0,89) Ou 0,77 (0,66-0,90)	0.0094 Ou 0.0008
Böhm et al 2017 (14)	Sacubitril- Valsartan	914	Enalapril	1117	0,80 (0,73-0,87)	<0.0001
Solomon et al 2016 (13)	Sacubitril- Valsartan	-	Enalapril	-	0,87	<0.001

3.5 Agravamento da insuficiência cardíaca

Três estudos (16,17,19) avaliaram este parâmetro, revelando todos resultados estatísticos significativos, encontrando-se descritos na tabela 2.

Tabela 2. Agravamento da insuficiência cardíaca

Estudo (ano)	Grupo experimental		Grupo de controlo		<i>Hazard Ratio</i> (95% CI)	p value
	Intervenção	Resultado n°. (%)	Intervenção	Resultado n°. (%)		
Steiner et al 2016 (19)	Empagliflozina	490 (10,5%)	Placebo	282 (12,1%)	0,86 (0,74-0,99)	<0.001- 0.04
McMurray et al 2019 (17)	Dapagliflozina	386 (16,3)	Placebo	502 (21,2)	0,74 (0,65-0,85)	<0.001
Petrie et al 2020 (16)	Dapagliflozina	171-215 (13,2-20)	Placebo	231-271 (11,5-16,5)	0,73-0,75 ((0,60-0,88)- (0,63-0,90))	0.002

3.6 Eventos Adversos

Dos artigos incluídos nesta revisão, sete estudos (14,16,17,18,19,20,21) referiram a existência de eventos adversos durante o estudo.

No Packer et al, 2020 (18) e no Steiner et al, 2016 (19) verificou-se a ocorrência de infecção não complicada do aparelho urinário, tendo uma maior frequência no grupo empagliflozina. Além disso, constatou-se a ocorrência de hipoglicemia, amputação do membro inferior, lesão renal aguda, cetoacidose diabética euglicêmica, eventos tromboembólicos, desidratação e fraturas ósseas, sendo que não houve diferenças entre o grupo empagliflozina e o grupo placebo.

Em Petrie et al, 2020 (16), McMurray et al, 2019 (17) e Zannad et al, 2020 (20), nos quais a dapagliflozina está presente e um (20) inclui igualmente a empagliflozina, observou-se a presença de desidratação, lesão renal aguda, amputações dos membros inferiores, fraturas ósseas, hipoglicemia e cetoacidose diabética euglicêmica, não havendo diferenças entre os grupos intervencionados.

No Packer et al, 2021 (21) verificou-se a ocorrência de hipercaliemia, hipotensão, hipoglicemia, depleção do volume, sendo semelhante nos grupos intervencionados.

Em Böhm et al, 2017 (14) a hipotensão ocorreu com maior frequência no grupo sacubitril-valsartan, tendo a elevação da concentração de creatinina sérica sido igual no grupo sacubitril-valsartan e grupo enalapril.

4. Discussão

Nesta revisão sistemática procuramos comprovar a evidência disponível sobre a eficácia prognóstica, nomeadamente o efeito na mortalidade e frequência de hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida (IC FER), associada às novas classes farmacológicas, tais como os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT-2) e o recetor da angiotensina – inibidor da neprilisina (ARNI). Para tal, foi realizada uma pesquisa na base de dados *PubMed* para obter uma visão abrangente sobre os estudos efetuados a respeito desta temática e respetivas conclusões.

Cada estudo incluído na revisão foi submetido a uma avaliação do risco de viés através da ferramenta “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*”, recomendada para análise de ensaios clínicos randomizados pela *Cochrane* (23). Dos oito artigos incluídos verificamos que um estudo é classificado com um risco de viés geral alto (13), devido à perda de dados da randomização do processo e avaliação dos *outcomes*.

4.1 Mecanismo de ação dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT-2) na IC FER

Os iSGLT-2 começaram a ser utilizados, inicialmente, no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, uma vez que ao bloquearem a ação do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2), responsável pela maior parte da reabsorção da glicose filtrada a partir do lúmen tubular, aumentam a eliminação da glicose através da urina, reduzindo, desta forma, os níveis de glicose no sangue através de um mecanismo independente da insulina. Posteriormente, verificou-se que os iSGLT2 exercem efeitos cardioprotetores maiores do que o esperado, tendo sido propostos vários mecanismos de ação devido aos seus efeitos sobre a glicemia ou glicosúria.

Deste modo, estes benefícios não podem ser explicados por uma ação dos inibidores do SGLT2 na redução da glicemia, uma vez que efeitos semelhantes não são observados nos fármacos com maior atividade hipoglicemiante. Além disso, não podem ser atribuídos a uma ação natriurética, uma vez que os inibidores SGLT2 exercem apenas um efeito modesto sobre o volume plasmático ou sobre os peptídeos natriuréticos circulantes (15).

O principal mecanismo de ação está relacionado com os mecanismos moleculares, através dos quais existe uma resposta celular consoante a disponibilidade de

nutrientes. Assim, ocorre ativação da sinalização sirtuína 1 (SIRT1) e proteína quinase ativada por adenosina-monofosfato (AMPK) como uma resposta adaptativa ao déficit de nutrientes e *stress* celular.

A SIRT1 diminui o *stress* oxidativo ao aumentar a atividade antioxidante e reduz diretamente a resposta inflamatória originada pelos radicais livres de oxigênio, enquanto a AMPK preserva a função mitocondrial, reduzindo a formação de espécies reativas de oxigênio e atenuando a resposta pró-inflamatória e pró-apoptótica resultante. Além disso, a ativação coordenada da sinalização SIRT1/AMPK estimula a autofagia, permitindo a remoção de constituintes potencialmente perigosos, reciclagem de componentes celulares, redução direta do *stress* reticular oxidativo e endoplasmático e diminuição da resposta inflamatória resultante que origina disfunção celular e morte. Assim, estas enzimas medeiam e reforçam as ações umas das outras e regulam de forma coordenada a expressão de centenas de genes que desempenham um papel crucial na manutenção da homeostasia celular e sobrevivência. É importante salientar que a autofagia excessiva é evitada pela estimulação da via PI3K/Akt/mTOR, cujas ações se opõem às de SIRT1/AMPK (15).

Portanto, os inibidores de SGLT2 produzem benefícios cardioprotetores induzindo um estado de mimetismo de jejum, através do qual ocorre ativação SIRT1/AMPK e supressão da sinalização de Akt/mTOR, promovendo a autofagia que permite uma redução do *stress* oxidativo, normalização da estrutura e função mitocondrial, supressão da inflamação, minimização de lesão microvascular coronária, desempenho contrátil aprimorado e atenuação do desenvolvimento de cardiomiopatia (15).

4.2 Eficácia prognóstica dos Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT-2) na IC FEr

Os inibidores SGLT-2 são uma classe promissora de agentes na IC, que foram inicialmente desenvolvidos como medicamentos para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, mas mostraram a capacidade de diminuir a mortalidade e prevenir hospitalizações por IC em pacientes de alto risco, tendo esses benefícios cardiovasculares pouco a ver com seu efeito sobre a glicose plasmática ou HbA_{1c}. Assim, esta classe farmacológica melhora efetivamente o prognóstico e a carga de sintomas em pacientes com IC estabelecida, especificamente com fração de ejeção reduzida.

O estudo Packer et al, 2020 (18) avaliou a mortalidade e frequência de hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção marcadamente reduzida e níveis aumentados de peptídeos natriuréticos. Verificou-se que o risco combinado de

morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca foi 25% menor entre os pacientes que receberam empagliflozina do que entre aqueles que receberam placebo, uma diferença que foi principalmente relacionada a um risco 31% menor de hospitalização por insuficiência cardíaca. Além disso, o risco de morte cardiovascular foi 8% menor com a empagliflozina do que com placebo. No geral, neste ensaio, a empagliflozina foi associada a um menor risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca do que o placebo, independentemente da presença de diabetes.

No estudo Steiner et al, 2016 (19) a diferença entre a empagliflozina e o placebo foi impulsionada por uma redução significativa na morte por causas cardiovasculares. Deste modo, os pacientes no grupo da empagliflozina tiveram riscos significativamente menores de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte por qualquer causa do que os pacientes do grupo de placebo. Para além disso, as reduções no risco de morte cardiovascular no grupo da empagliflozina foram consistentes em todos os subgrupos de acordo com as características basais. Portanto, este estudo fornece dados que apoiam o uso de empagliflozina a longo prazo, bem como fortes evidências de redução do risco cardiovascular.

Os estudos Petrie et al, 2020 (16) e McMurray et al, 2019 (17) analisaram o *outcome* primário composto pelo agravamento da insuficiência cardíaca, nomeadamente hospitalização ou uma visita urgente resultando em terapia intravenosa para insuficiência cardíaca, ou morte por doenças cardiovasculares que foi menor no grupo dapagliflozina do que no grupo placebo. Além disso, o efeito da dapagliflozina no desfecho primário e secundário principal não diferiu em indivíduos com e sem diabetes. Deste modo, estes estudos estendem o potencial terapêutico da dapagliflozina, ou seja, o seu efeito é independente da presença ou ausência de diabetes.

O estudo Zannad et al, 2020 (20) é a primeira meta-análise sobre os dois principais estudos que avaliam o efeito dos inibidores de SGLT2 em pacientes com IC FEr com ou sem diabetes. Assim, em pacientes com um amplo espectro de gravidade de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, observou-se que a utilização de inibidores de SGLT2, como a empagliflozina ou dapagliflozina, além da terapêutica médica otimizada para IC, adicionados a todos os tratamentos apropriados para insuficiência cardíaca, reduzia todas as causas de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca, sem heterogeneidade entre as duas tentativas. Portanto, os benefícios da empagliflozina e da dapagliflozina no *outcome* primário de ambos os ensaios, isto é, o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, são principalmente impulsionados por uma

redução relativa de aproximadamente 30% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e uma redução relativa de 14% no risco de morte cardiovascular.

4.3 Mecanismo de ação do Recetor da angiotensina-inibidor da neprilisina (ARNI) na IC FER

O recetor da angiotensina – inibidor da neprilisina (ARNI) consiste num bloqueador do recetor da angiotensina (valsartan) e num inibidor da neprilisina (NEPi) (10,11,12).

A neprilisina, também conhecida como endopeptidase neutra, é uma metaloprotease dependente de zinco que inativa vários peptídeos vasoativos, incluindo a adrenomedulina, endotelina-1, bradicinina, substância P e os peptídeos natriuréticos, como o peptídeo natriurético do tipo atrial (ANP) e o peptídeo natriurético do tipo cerebral (BNP) que são libertados após a hipertrofia dos cardiomiócitos, produzindo um aumento do monofosfato de guanosina cíclico intracelular (cGMP), natriurese, bem como uma redução na secreção de renina renal e um enfraquecimento da transdução de sinal hipertrófico induzida pela angiotensina II nos cardiomiócitos (10,11,12).

Deste modo, a inibição da neprilisina é uma estratégia eficaz para aumentar os níveis de peptídeo natriurético e, assim, potenciar vasodilatação, natriurese, diurese e inibição do SRAA, permitindo que o NEPi possa ser usado para melhorar doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca (10,11,12).

O sacubitril/valsartan, um inibidor de neprilisina do recetor de angiotensina de primeira classe, contém um bloqueador do recetor de angiotensina, o valsartan, e um pró-fármaco inibidor de neprilisina, designadamente o sacubitril que é metabolizado num metabólito ativo LBQ657. Deste modo, os ARNIs combinam a inibição estabelecida do sistema renina-angiotensina-aldosterona com a inibição da degradação de peptídeos natriuréticos endógenos.

Portanto, os ARNIs apresentam um avanço significativo em relação à inibição da enzima de conversão da angiotensina (ACE) ou bloqueio do recetor da angiotensina isoladamente, dado que a inibição da neprilisina atua sinergicamente com o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona para prevenir a remodelação cardíaca e apoiar a sobrevivência dos cardiomiócitos (10,11,12).

4.4 Eficácia prognóstica do Recetor da angiotensina-inibidor da neprilisina (ARNI) na IC FEr

O LCZ696 consiste numa combinação de um componente ARA (valsartan), um precursor NEPi (sacubitril), sódio e hidrato na proporção 1: 1: 3: 2,5, sendo o primeiro ARNI a ser avaliado em pacientes com insuficiência cardíaca. Este ARNI provou ser seguro e eficaz em ensaios clínicos para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, estando recomendado pelas diretrizes dos EUA, ACC/AHA/HFSA e ESC para o tratamento da IC FEr, de modo a reduzir a morbidade e mortalidade, dado apresentar melhor eficácia que o enalapril. Deste modo, uma comparação prospetiva, no estudo Böhm 2017 (14), sobre o ARNI para determinar o impacto na mortalidade e morbidade global na insuficiência cardíaca (paradigm-hf) mostrou que o LCZ696 reduziu as mortes por causas cardiovasculares em 20% e as hospitalizações por insuficiência cardíaca em 21% em comparação com o enalapril. Além disso, observou-se um efeito de remodelação cardíaca reversa substancial após 3 meses de tratamento, bem como uma melhoria na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, que se traduziu numa melhoria da capacidade funcional de classe III da NYHA para classe II/I.

No Packer et al, 2021 (21) a inibição da neprilisina mostrou reduzir a morbidade e mortalidade em doentes que já estavam com terapêutica médica otimizada, isto é, com inibidores do sistema renina-angiotensina, beta-bloqueadores e antagonistas do recetor mineralocorticoide. Deste modo, verificou-se que a terapia de base com um inibidor da neprilisina não diminui os benefícios do tratamento com o inibidor SGLT2 e, de facto, para a maioria dos *outcomes*, a magnitude do efeito da empagliflozina ou dapagliflozina em pacientes que receberam sacubitril/valsartan foi numericamente maior do que naqueles que não receberam um inibidor da neprilisina. Além disso, a capacidade da empagliflozina ou dapagliflozina de produzir benefícios cardíacos em pacientes que recebem sacubitril/valsartan é particularmente notável, pois os pacientes que recebem o inibidor da neprilisina foram, excecionalmente, bem tratados com os medicamentos e dispositivos atualmente recomendados. Portanto, o tratamento concomitante com os inibidores de neprilisina e SGLT2 é bem tolerado e espera-se que produza benefícios incrementais substanciais, sendo necessário realizar esforços direcionados ao desenvolvimento e implementação de estratégias que encorajem o uso combinado de ambas as classes farmacológicas em uma ampla gama de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.

4.5 Limitações da Revisão Sistemática

Existem algumas limitações inerentes a este trabalho que devem ser consideradas. Em primeiro lugar, é de realçar que a estratégia de pesquisa de artigos foi limitada a uma única base de dados e apenas se consideraram artigos escritos em português ou em inglês. Desta forma, o viés de publicação e seleção de artigos não pode ser descartado. Em segundo lugar, certos estudos evidenciam algumas lacunas, nomeadamente ao nível dos dados individuais dos pacientes, levando a que os resultados tenham de ser interpretados com cautela porque estão sujeitos ao acaso, não podendo ser descartado um viés de pesquisa.

4.6 Implicações clínicas

Perante uma população cada vez mais envelhecida, dependente, com maior número de comorbilidades e, conseqüentemente, uma maior prevalência de insuficiência cardíaca que acarreta cada vez mais custos na sociedade atual, torna-se necessário ocorrer uma revolução ao nível dos tratamentos farmacológicos, dado que estes são tão importantes quanto a eficácia, a segurança e a capacidade de atender às necessidades médicas na prática clínica de rotina.

O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida tem duas novas classes farmacológicas, os ARNI e os iSGLT-2, que devem ser rapidamente integradas como primeira linha de terapêutica, uma vez que demonstraram terem efeitos benéficos sobre as hospitalizações e morte por causas cardiovasculares. Assim, estes dois novos fármacos têm em vista retardar a progressão clínica e aumentar a sobrevida livre de comorbilidades, permitindo uma redução dos custos de saúde, bem como uma melhoria da qualidade de vida (7,8,9).

5. Conclusão

Os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida representam uma população vulnerável com alto risco de progressão sintomática e deterioração clínica, qualidade de vida reduzida e altas taxas de eventos adversos, incluindo hospitalizações por insuficiência cardíaca e morte. Deste modo, a introdução de novos medicamentos, nomeadamente os iSGLT-2 e o ARNI como primeira linha de tratamento, em monoterapia ou em associação, e a implementação rigorosa de recomendações baseadas em evidências nas diretrizes sobre insuficiência cardíaca, demonstraram ser eficazes na redução da mortalidade e na frequência de hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.

Apesar de toda a evolução que tem ocorrido nos últimos tempos, tanto a nível da prevenção como ao nível da intervenção farmacológica e cirúrgica, são necessários mais estudos sobre esta temática, de modo a surgir novas terapêuticas. Neste sentido, já têm sido conduzidos estudos sobre o omecantiv mecarbil e a vericiguat, de forma a comprovarem a eficácia prognóstica destes novos fármacos, tendo inclusive a vericiguat sido incluída nas *guidelines Canadian Cardiovascular Society* (24,25,26).

Além disso, é importante redobrar esforços na área da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, visto que também é uma síndrome que apresenta uma elevada prevalência na sociedade e, atualmente, o único tratamento possível baseia-se na terapêutica sintomática através do uso de diuréticos. Assim, começam a surgir estudos que evidenciam que os iSGLT-2 possam ser utilizados na IC FEp (27).

6. Referências Bibliográficas

1. Fonseca, C., Brás, D., Araújo, I., & Ceia, F. (2018). Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, *37*(2), 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.11.010>
2. Chioncel, O., Lainscak, M., Seferovic, P. M., Anker, S. D., Crespo-Leiro, M. G., Harjola, V. P., Parissis, J., Laroche, C., Piepoli, M. F., Fonseca, C., Mebazaa, A., Lund, L., Ambrosio, G. A., Coats, A. J., Ferrari, R., Ruschitzka, F., Maggioni, A. P., & Filippatos, G. (2017). Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*, *19*(12), 1574–1585. <https://doi.org/10.1002/ejhf.813>
3. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
4. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., ... Davies, C. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 37, Issue 27, pp. 2129–2200m). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
5. Maddox, T. M., Januzzi, J. L., Allen, L. A., Breathett, K., Butler, J., Davis, L. L., Fonarow, G. C., Ibrahim, N. E., Lindenfeld, J. A., Masoudi, F. A., Motiwala, S. R., Oliveros, E., Patterson, J. H., Walsh, M. N., Wasserman, A., Yancy, C. W., & Youmans, Q. R. (2021). 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, *77*(6), 772–810. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>

6. Bozkurt, B., Coats, A. J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., Anker, S. D., Atherton, J., Böhm, M., Butler, J., Drazner, M. H., Felker, G. M., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Fiuzat, M., Gomez-Mesa, J. E., Heidenreich, P., Imamura, T., Januzzi, J., ... Zieroth, S. (2021). Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 27(4), 387–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
7. Zanfina, A., Pfeil Alena, M., Elizabeth, H., David, T., Rola, H., Céline, D., & Matthias, S. (2017). Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in chronic heart-failure patients with reduced ejection fraction. *Swiss Medical Weekly*, 147(45–46). <https://doi.org/10.4414/smw.2107.14533>
8. Murphy, S. P., Ibrahim, N. E., & Januzzi, J. L. (2020). Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 324, Issue 5, pp. 488–504). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>
9. Berliner, D., Hänselmann, A., & Bauersachs, J. (2020). The treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Deutsches Arzteblatt International*, 117(21), 376–386. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0376>
10. Docherty, K. F., Vaduganathan, M., Solomon, S. D., & McMurray, J. J. V. (2020). Sacubitril/Valsartan: Nephilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. In *JACC: Heart Failure* (Vol. 8, Issue 10, pp. 800–810). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.06.020>
11. Sauer, A. J., Cole, R., Jensen, B. C., Pal, J., Sharma, N., Yehya, A., & Vader, J. (2019). Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. In *Heart Failure Reviews* (Vol. 24, Issue 2, pp. 167–176). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9757-1>
12. Sun, J., Xu, W., Hua, H., Xiao, Y., Chen, X., Gao, Z., Li, S., Jing, X., Du, F., & Sun, G. (2020). Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of S086, a novel angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 129. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110410>

13. Solomon, S. D., Claggett, B., Desai, A. S., Packer, M., Zile, M., Swedberg, K., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Starling, R. C., Kozan, Ö., Dukat, A., Lefkowitz, M. P., & McMurray, J. J. V. (2016). Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circulation: Heart Failure*, 9(3). <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744>
14. Böhm, M., Young, R., Jhund, P. S., Solomon, S. D., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Swedberg, K., Zile, M. R., Packer, M., & McMurray, J. J. V. (2017). Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/ valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Results from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*, 38(15), 1132–1143. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570>
15. Packer, M. (2020). SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: A paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care*, 43(3), 508–511. <https://doi.org/10.2337/dci19-0074>
16. Petrie, M. C., Verma, S., Docherty, K. F., Inzucchi, S. E., Anand, I., Böhlávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., Howlett, J., Katova, T., Kitakaze, M., Ljungman, C. E. A., ... McMurray, J. J. V. (2020). Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure with and Without Diabetes. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(14), 1353–1368. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1906>
17. McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Böhlávek, J., Böhm, M., Chiang, C.-E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., ... Langkilde, A.-M. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

18. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D.-J., Chopra, V., ... Zannad, F. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
19. Steiner, S. (2016). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. In *Zeitschrift für Gefassmedizin* (Vol. 13, Issue 1, pp. 17–18). Krause und Pachernegg GmbH. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>
20. Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Brueckmann, M., Ofstad, A. P., Pfarr, E., Jamal, W., & Packer, M. (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*, 396(10254), 819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
21. Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Rocca, H. P. B. la, Janssens, S., Tsutsui, H., Zhang, J., Brueckmann, M., Jamal, W., Cotton, D., Iwata, T., Schnee, J., & Zannad, F. (2021). Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: The EMPEROR-Reduced trial. *European Heart Journal*, 42(6). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa968>
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021 [cited 2021 Apr 21]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2021 Apr 18];366. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898><http://www.bmj.com/>
24. McDonald, M., Virani, S., Chan, M., Ducharme, A., Ezekowitz, J. A., Giannetti, N., Heckman, G. A., Howlett, J. G., Koshman, S. L., Lepage, S., Mielniczuk, L., Moe, G. W., O'Meara, E., Swiggum, E., Toma, M., Zieroth, S., Anderson, K., Bray, S. A., Clarke, B., ... Yip, A. M. C. (2021). CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Canadian Journal of Cardiology*, 37(4), 531–546. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.017>

25. Teerlink, J. R., Diaz, R., Felker, G. M., McMurray, J. J. V., Metra, M., Solomon, S. D., Adams, K. F., Anand, I., Arias-Mendoza, A., Biering-Sørensen, T., Böhm, M., Bonderman, D., Cleland, J. G. F., Corbalan, R., Crespo-Leiro, M. G., Dahlström, U., Echeverria, L. E., Fang, J. C., Filippatos, G., ... Kurtz, C. E. (2021). Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, *384*(2), 105–116. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2025797>
26. Leopoldt, D. (2020). Hoffnung bei schwerer Herzinsuffizienz. In *Deutsche Apotheker Zeitung* (Vol. 160, Issue 21). Deutscher Apotheker Verlag. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
27. Butler, J., Filippatos, G., Jamal Siddiqi, T., Brueckmann, M., Böhm, M., Chopra, V. K., Pedro Ferreira, J., Januzzi, J. L., Kaul, S., Piña, I. L., Ponikowski, P., Shah, S. J., Senni, M., Vedin, O., Verma, S., Peil, B., Pocock, S. J., Zannad, F., Packer, M., & Anker, S. D. (2022). Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*, *145*(3), 184–193. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812>

7. Anexos

7.1 ANEXO I – Definição de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, levemente reduzida e preservada

Table 3 Definition of heart failure with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction and preserved ejection fraction

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% ^b
	3	–	–
			Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

^bFor the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

^cFor the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

Retirado de McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press.

7.2 ANEXO II – Classificação funcional New York Association

Table 4 New York Heart Association functional classification based on severity of symptoms and physical activity

Class I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity results undue breathlessness, fatigue, or palpitations.
Class IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms at rest can be present. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

© ESC 2021

Retirado de McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press.

7.3 ANEXO III – Causas de Insuficiência Cardíaca

Table 5 Causes of heart failure, common modes of presentation and specific investigations

Cause	Examples of presentations	Specific investigations
CAD	Myocardial infarction Angina or "angina-equivalent" Arrhythmias	Invasive coronary angiography CT coronary angiography Imaging stress tests (echo, nuclear, CMR)
Hypertension	Heart failure with preserved systolic function Malignant hypertension/acute pulmonary oedema	24 h ambulatory BP Plasma metanephrines, renal artery imaging Renin and aldosterone
Valve disease	Primary valve disease e.g., aortic stenosis Secondary valve disease, e.g. functional regurgitation Congenital valve disease	Echo – transoesophageal/stress
Arrhythmias	Atrial tachyarrhythmias Ventricular arrhythmias	Ambulatory ECG recording Electrophysiology study, if indicated
CMPs	All Dilated Hypertrophic Restrictive ARVC Peripartum Takotsubo syndrome Toxins: alcohol, cocaine, iron, copper	CMR, genetic testing Right and left heart catheterization CMR, angiography Trace elements, toxicology, LFTs, GGT
Congenital heart disease	Congenitally corrected/repai red transposition of great arteries Shunt lesions Repai red tetralogy of Fallot Ebstein's anomaly	CMR
Infective	Viral myocarditis Chagas disease HIV Lyme disease	CMR, EMB Serology
Drug-induced	Anthracyclines Trastuzumab VEGF inhibitors Immune checkpoint inhibitors Proteasome inhibitors RAF+MEK inhibitors	
Infiltrative	Amyloid Sarcoidosis Neoplastic	Serum electrophoresis and serum free light chains, Bence Jones protein, Bone scintigraphy, CMR, CT-PET, EMB Serum ACE, CMR, FDG-PET, chest CT, EMB CMR, EMB
Storage disorders	Haemochromatosis Fabry disease Glycogen storage diseases	Iron studies, genetics, CMR (T2* imaging), EMB α -galactosidase A, genetics, CMR (T1 mapping)
Endomyocardial disease	Radiotherapy Endomyocardial fibrosis/eosinophilia Carcinoid	CMR EMB 24 h urine 5-HIAA
Pericardial disease	Calcification Infiltrative	Chest CT, CMR, Right and Left heart catheterisation
Metabolic	Endocrine disease Nutritional disease (thiamine, vitamin B1 and selenium deficiencies) Autoimmune disease	TFTs, plasma metanephrines, renin and aldosterone, cortisol Specific plasma nutrients ANA, ANCA, rheumatology review
Neuromuscular disease	Friedreich's ataxia Muscular dystrophy	Nerve conduction studies, electromyogram, genetics CK, electromyogram, genetics

5-HIAA = 5-hydroxyindoleacetic acid; ACE = angiotensin-converting enzyme; ANA = anti-nuclear antibody; ANCA = anti-nuclear cytoplasmic antibody; ARVC = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CMP = cardiomyopathy; CMR = cardiac magnetic resonance; CK = creatinine kinase; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; Echo = echocardiography; EMB = endomyocardial biopsy; FDG = fluorodeoxyglucose; GGT = gamma-glutamyl transferase; HIV = human immunodeficiency virus; h = hour; LFT = liver function test; LGE = late gadolinium enhancement; MEK = mitogen-activated protein kinase; PET = positron emission tomography; TFT = thyroid function test; VEGF = vascular endothelial growth factor.

© ESC 2021

Retirado de McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press.

7.4 ANEXO IV – Sinais e sintomas típicos de Insuficiência cardíaca

Table 6 Symptoms and signs typical of heart failure

Symptoms	Signs
Typical	More specific
Breathlessness	Elevated jugular venous pressure
Orthopnoea	Hepatojugular reflux
Paroxysmal nocturnal dyspnoea	Third heart sound (gallop rhythm)
Reduced exercise tolerance	Laterally displaced apical impulse
Fatigue, tiredness, increased time to recover after exercise	
Ankle swelling	
Less typical	Less specific
Nocturnal cough	Weight gain (>2 kg/week)
Wheezing	Weight loss (in advanced HF)
Bloated feeling	Tissue wasting (cachexia)
Loss of appetite	Cardiac murmur
Confusion (especially in the elderly)	Peripheral oedema (ankle, sacral, scrotal)
Depression	Pulmonary crepitations
Palpitation	Pleural effusion
Dizziness	Tachycardia
Syncope	Irregular pulse
Bendopnea ^a	Tachypnoea
	Cheyne-Stokes respiration
	Hepatomegaly
	Ascites
	Cold extremities
	Oliguria
	Narrow pulse pressure

© ESC 2021

HF = heart failure.

^aThis symptom of advanced HF corresponds to shortness of breath when leaning forward.⁶⁷

Retirado de McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press.

7.5 ANEXO V – Gestão do Tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF \leq 40%)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{110–113}	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{114–120}	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{108,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Retirado de McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press.

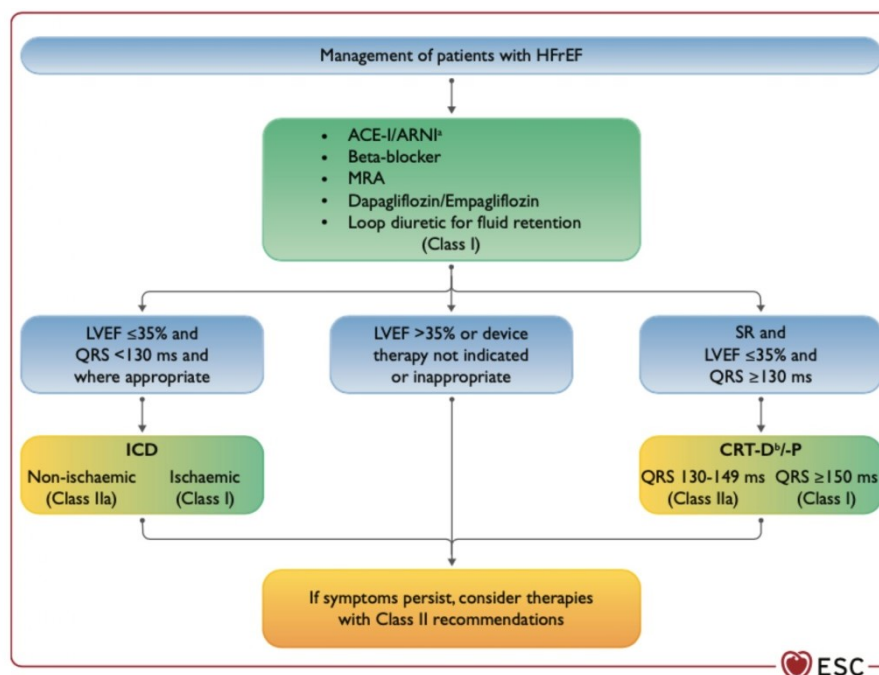


Figure 2 Therapeutic algorithm of Class I Therapy Indications for a patient with heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy with pacemaker; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; QRS = Q, R, and S waves (on a 12-lead electrocardiogram); SR = sinus rhythm. ^aAs a replacement for ACE-I. ^bWhere appropriate. Class I = green. Class IIa = Yellow.

Retirado de McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press.

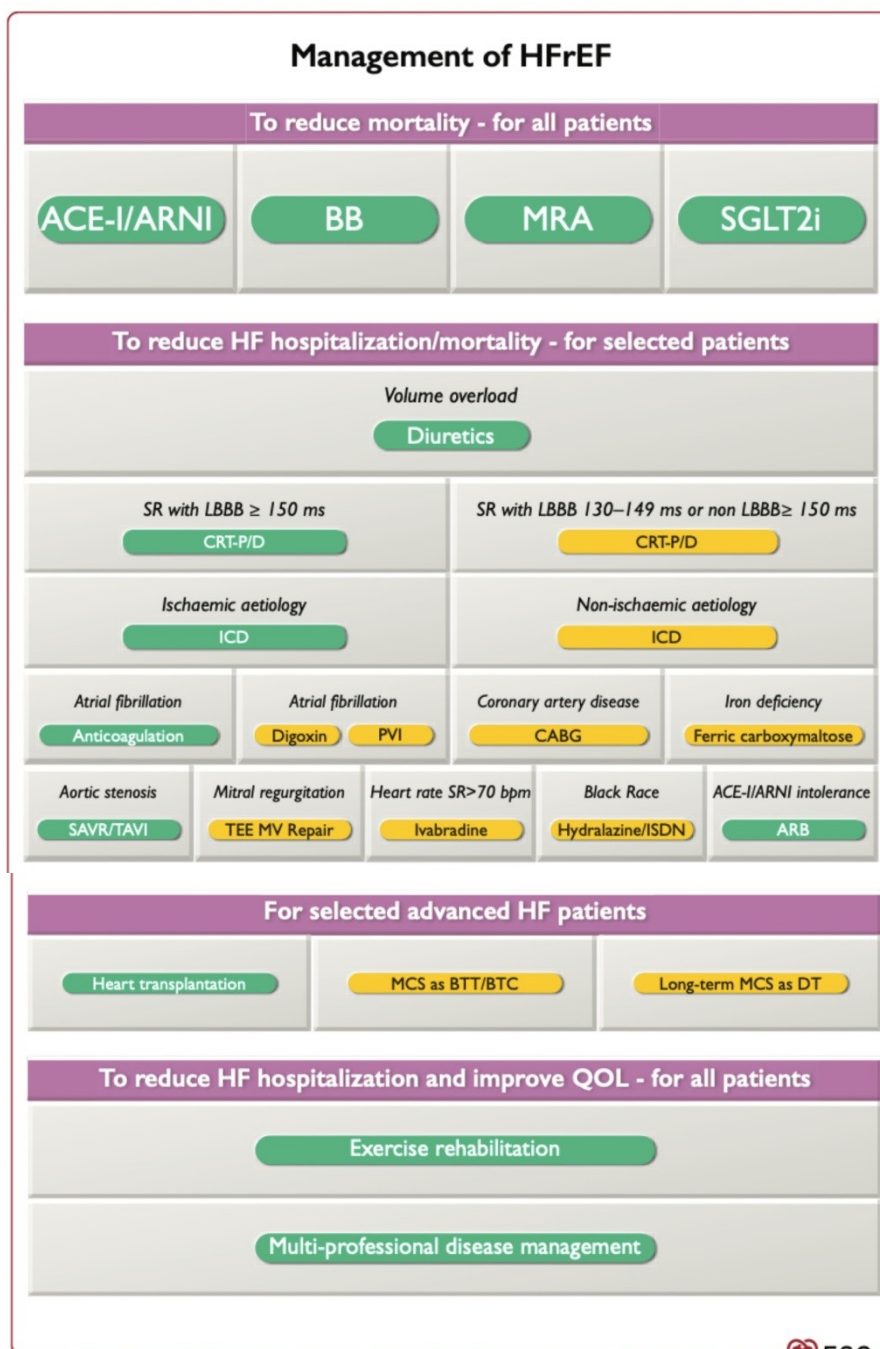


Figure 3 Central illustration. Strategic phenotypic overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; BB = beta-blocker; b.p.m. = beats per minute; BTC = bridge to candidacy; BTT = bridge to transplantation; CABG = coronary artery bypass graft; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy with pacemaker; DT = destination therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; ISDN = isosorbide dinitrate; LBBB = left bundle branch block; MCS = mechanical circulatory support; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; MV = mitral valve; PVI = pulmonary vein isolation; QOL = quality of life; SAVR = surgical aortic valve replacement; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; SR = sinus rhythm; TAVI = transcatheter aortic valve replacement; TEE = transcatheter edge to edge. Colour code for classes of recommendation: Green for Class of recommendation I; Yellow for Class of recommendation IIa (see Table 1 for further details on classes of recommendation). The Figure shows management options with Class I and IIa recommendations. See the specific Tables for those with Class IIb recommendations.

Retirado de McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42, Issue 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press.

7.6 ANEXO VI – Protocolo do trabalho de investigação

Título: Novas terapêuticas na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: Revisão Sistemática.

Questão PICO: Qual a eficácia na redução da mortalidade e hospitalização do ARNI e/ou iSGLT2 como primeira linha de tratamento na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida comparativamente à terapêutica *standard*?

Pesquisa: Será realizada uma pesquisa na *PubMed* de ensaios clínicos randomizados escritos em inglês ou português. A chave de pesquisa será: “*Heart failure, heart failure with reduced ejection fraction or HFrEF*”.

Tabela 3. Critérios PICO

PICO	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
População	<p>Pacientes com classe funcional New York Heart Association II to IV e FEVE $\leq 40\%$</p> <p>Níveis elevados de peptídeo natriurético N-terminal pró-B do plasma (NT-proBNP)</p> <p>≥ 18 anos</p>	<p>Intolerância ou tratamento recente com iSGLT2</p> <p>Sintomas de hipotensão ou pressão sistólica menor que 95 mm Hg</p> <p>Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1</p> <p>Taxa de filtração glomerular estimada (TFG) inferior a 30 ml/min/1.73 m² da área de superfície corporal ou função renal em declínio rápido</p> <p>História de angioedema</p> <p>Concentração de potássio > 5.2 mmol/L na triagem</p>
Intervenção	Novas terapêuticas, como o ARNI e iSGLT2, no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	-
Controlo	Terapêutica <i>standard</i>	-
Outcomes	Avaliação da redução da mortalidade e hospitalização nos grupos envolvidos	-

7.7 ANEXO VII – Tabela Resumo das Características Individuais de cada estudo incluído na revisão sistemática

Tabela 4. Resumo das características individuais de cada estudo incluído

Estudo (ano)	População		Grupo experimental						
	Homem	Mulher	Nº	Média de Idades	Classe funcional NYHA	FEVE (%)	Medicação IC	Comorbilidades	Intervenção
Packer et al 2020 (18)	2837	893	1863	67,2 (±10,8)	II= 1399 III= 455 IV= 9	27,7 (±6,0)	B-b MRA ARNI	Diabetes Mellitus Hipertensão Fibrilhação auricular Hospitalização por IC há menos de 12 meses	Empagliflozina
Steiner et al 2016 (19)	5016	2004	4687	<65= 2596 ≥65= 2091	-	-	IECA B-b Diurético	Doença cerebrovascular Doença arterial periférica Doença arterial coronária	Empagliflozina
McMurray et al 2019 (17)	3635	1109	2373	66,2 (±11,0)	II= 1606 III= 747 IV= 20	31,2 (±6,7)	B-b MRA ARNI IECA Diurético	Diabetes Mellitus Fibrilhação auricular Hospitalização por IC	Dapagliflozina

Petrie et al 2020 (16)	3635	1109	2373	66-66,3 (±11,8; ±9,9)	II= 1606 III= 747 IV= 20	31-31,4 (±6,8; ±6,6)	B-b MRA ARNI IECA Diurético	Fibrilhação auricular Hospitalização por IC	Dapagliflozina
Zannad et al 2020 (20)	2837 ou 3635	893 Ou 1109	1863 Ou 2373	67,2 (±10,8) Ou 66,2 (±11)	II= 1399 ou 1606 III= 455 ou 747 IV= 9 ou 20	27,7 (±6,0) Ou 31,2 (±6,7)	IECA MRA ARNI	Diabetes <i>Mellitus</i> Hospitalização por IC	Empagliflozina Ou Dapagliflozina
Packer et al 2021 (21)	-	179 Ou 714	1863	66,5 (±11,4) Ou 67,4 (±10,7)	II= 241 ou 1158 III= 97 ou 358 IV= 2 ou 7	26,7 (±6,3) Ou 28 (±5,9)	MRA IECA B-b	Diabetes <i>Mellitus</i> Fibrilhação ou Flutter auricular Hospitalização por IC dentro de 12 meses Enfarte do miocárdio prévio	Associação ARNI- Empagliflozina Ou Empagliflozina
Böhm et al 2017 (14)	-	1832	-	61,30-65,83 (±12,01; ±10,89)	-	29,6 (±6)	B-b IECA MRA Diurético	Diabetes <i>Mellitus</i> Fibrilhação auricular Hospitalização por IC Hipertensão	Sacubitril- Valsartan
Solomon et al 2016 (13)	-	1832	-	61-66 (±13; ±11)	-	29,5 (±6)	B-b IECA MRA Diurético	<i>Mellitus</i> Fibrilhação auricular Hospitalização por IC Hipertensão Enfarte do miocárdio prévio Cardiomiopatia isquêmica	Sacubitril- Valsartan

Nota: “IC” = Insuficiência cardíaca; “NYHA” = *New York Heart Association*; “B-b”= *bloqueadores beta-adrenérgicos*; “ARNI”= *Recetor da angiotensina – inibidor da neprilisina*; “MRA”= *antagonista da aldosterona*; “IECA”= *Inibidor da enzima de conversão da angiotensina*

Tabela 5. Resumo das características individuais de cada estudo incluído – Continuação

Estudo	Grupo de controle							Tempo de <i>Follow-up</i>
	Nº	Média de Idades	Classe funcional NYHA	FEVE (%)	Medicação IC	Comorbilidades	Intervenção	
Packer et al 2020 (18)	1867	66,5 (±11,2)	II= 1401 III= 455 IV=11	27,2 (±6,1)	B-b MRA ARNI	Diabetes <i>Mellitus</i> Hipertensão Fibrilhação auricular Hospitalização por IC há menos de 12 meses	Placebo	16 Meses
Steiner et al 2016 (19)	2333	<65= 1297 ≥65= 1036	-	-	IECA B-b Diurético	Doença cerebrovascular Doença arterial periférica Doença arterial coronária	Placebo	3 Anos
McMurray et al 2019 (17)	2371	66,5 (±10,8)	II= 1597 III= 751 IV= 23	30,9 (±6,9)	B-b MRA ARNI IECA Diurético	Diabetes <i>Mellitus</i> Fibrilhação auricular Hospitalização por IC	Placebo	24 Meses

Petrie et al 2020 (16)	2371	66,4-66,7 (±11,5; ±9,8)	II= 1597 III= 751 IV= 23	30,8-31 (±6,9; ±6,8)	B-b MRA ARNI IECA Diurético	Fibrilhação auricular Hospitalização por IC	Placebo	18 Meses
Zannad et al 2020 (20)	1867 Ou 2371	66,5 (±11,2) ou (±10,8)	II= 1401 ou 1597 III= 455 ou 751 IV= 11 ou 23	27,2 (±6,1) Ou 30,9 (±6,9)	IECA MRA ARNI	Diabetes <i>Mellitus</i> Hospitalização por IC	Placebo	16 Meses Ou 18 Meses
Packer et al 2021 (21)	1867	66,2 (±11,4) Ou 66,5 (±11,2)	II= 291 ou 1110 III=93 ou 362 IV= 3 ou 8	26,7 (±6) Ou 27,3 (±6,1)	MRA IECA B-b	Diabetes <i>Mellitus</i> Fibrilhação ou Flutter auricular Hospitalização por IC dentro de 12 meses Enfarte do miocárdio prévio	Placebo	16 Meses
Böhm et al 2017 (14)	-	61,30- 65,83 (±12,01; ±10,89)	-	30 (±6)	B-b IECA MRA Diurético	Diabetes <i>Mellitus</i> Fibrilhação auricular Hospitalização por IC Hipertensão	Enalapril	27 Meses
Solomon et al 2016 (13)	-	61-66 (±13; ±11)	-	30 (±6)	B-b IECA MRA Diurético	Diabetes <i>Mellitus</i> Fibrilhação auricular Hospitalização por IC Hipertensão Enfarte do miocárdio prévio Cardiomiopatia isquêmica	Enalapril	27 Meses

Nota: “IC” = Insuficiência cardíaca; “NYHA” = *New York Heart Association*; “B-b”= *bloqueadores beta-adrenérgicos*; “ARNI”= Recetor da angiotensina – inibidor da neprilísina; “MRA”= antagonista da aldosterona; “IECA”= Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

