



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE MEDICINA

JULIANO SOUSA BARROS
VITOR MAUÉS LOPES

**AVALIAÇÃO DA CONDUTA TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA DO
CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA**

BELÉM – PA
2022

JULIANO SOUSA BARROS
VITOR MAUÉS LOPES

**AVALIAÇÃO DA CONDUTA TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA DO
CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA**

Projeto de pesquisa de Trabalho de Conclusão
de Curso para obtenção de grau em Medicina
pelo Centro Universitário do Estado do Pará.
Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Nunes
Pereira

BELÉM – PA

2022

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
Biblioteca do CESUPA, Belém – PA

Barros, Juliano Sousa.

Avaliação da conduta terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ao Centro de Especialidades Médicas do CESUPA / Juliano Sousa Barros, Vitor Maués Lopes; orientador Paulo Henrique Nunes Pereira. – 2022.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Centro Universitário do Estado do Pará, Medicina, Belém, 2022.

1. Cardiologia. 2. Insuficiência cardíaca – Tratamento. 3. Mortalidade. 4. Centro de Especialidades Médicas do CESUPA (CEMEC). I. Lopes, Vitor Maués. II. Pereira, Paulo Henrique Nunes, orient. III. Título.

CDD 23° ed. 616.12

RESUMO

BARROS, Juliano Sousa; **LOPES**, Vitor Maués. **AVALIAÇÃO DA CONDUTA TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA DO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA**. Trabalho de Conclusão do Curso. Bacharelado em Medicina. Centro Universitário do Estado do Pará. Belém, 2022.

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é um problema associada a alta mortalidade e baixa qualidade de vida. Não é um diagnóstico patológico único, mas uma síndrome clínica caracterizada por sinais clínicos que são resultado do comprometimento do enchimento ventricular, da capacidade dos ventrículos de ejetar sangue ou de ambos. Pode-se classificar a IC em 3 fenótipos distintos, de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), em IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), fração de ejeção levemente reduzida (ICFELR) e fração de ejeção reduzida (ICFER). Com relação à ICFEP, ainda não foram identificadas drogas que consigam modificar a história natural da doença em portadores deste fenótipo, em contraste com o tratamento da ICFER, que possui uma ampla gama de terapias medicamentosas capazes de reduzir morbi-mortalidade ao utilizar doses otimizadas orientadas por diretrizes. **Objetivo:** Analisar se a conduta terapêutica para pacientes com IC com ICFER no CEMEC (Centro de Especialidades Médicas do Cesupa) está de acordo com as orientações preconizadas pelas principais diretrizes brasileira e mundiais de IC. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do tipo observacional, retrospectivo e quantitativo, por meio da análise de prontuários de pacientes portadores de ICFER entre os anos de 2018 e 2021, cadastrados no CEMEC, identificando se a conduta terapêutica está de acordo com as diretrizes brasileira e mundiais de IC. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 54 pacientes, atendidos no Centro de Especialidades Médicas do Cesupa entre 2018 e 2021. Dentre os pacientes analisados, mais da metade (53,7%) era do sexo masculino e grande parte (74,1%) era idosa, com idade atual entre 60 a 98 anos. Nesse estudo, optou-se por analisar prontuários de pacientes com ICFELR para uma análise complementar. Nesse sentido, a maioria dos pacientes (61,1%) tinha fração de ejeção reduzida e 38,9% tinham levemente reduzida. Na análise individual das classes de medicamentos, 21 indivíduos estavam em uso de IECA, a maioria deles usava Enalapril, e 12 (57%) estavam com as doses otimizadas. Quanto aos BRA, 26 pacientes faziam uso, majoritariamente de Losartana, e 15 (59%) estavam com as doses otimizadas. A classe dos BB, que tem como representante mais utilizado o Carvedilol, apresentou o total de apenas 1 paciente dos 52 (1,9%) em dose plena. A classe dos ARM, representado no Brasil pela Espironolactona, foi verificado que 38 pacientes faziam uso e 35 (92%) estava em dose mínima recomendada. Ademais, somente 1 paciente fazia uso de Sacubitril-Valsartana (INRA) e 6 faziam uso de Inibidores de SGLT2, e todos se encontravam em dose plena. **Conclusão:** Logo, todos os pacientes do CEMEC com ICFER e ICFELR utilizam pelo menos uma das drogas modificadoras de prognóstico da doença, além de a maioria estar dentro da dose alvo preconizada. As drogas que interferem no sistema renina-angiotensina-aldosterona apresentaram alta prevalência de pacientes com medicação em dose plena. Com relação aos ARM, quase a totalidade dos pacientes utilizam a dose alvo do medicamento. Quanto aos BB observa-se que os pacientes precisam ser melhor orientados quanto à necessidade de utilização dessas medicações, visando atingir a dose alvo.

PALAVRAS-CHAVE: insuficiência cardíaca, tratamento, mortalidade.

ABSTRACT

BARROS, Juliano Sousa; **LOPES**, Vitor Maués. **AVALIAÇÃO DA CONDUTA TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA DO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA**. Trabalho de Conclusão do Curso. Bacharelado em Medicina. Centro Universitário do Estado do Pará. Belém, 2022.

Introduction: Heart failure (HF) is a worldwide problem associated with high mortality and low quality of life. It is not a single pathological diagnosis, but a clinical syndrome characterized by clinical signs that are a result of impaired ventricular filling, the ability of the ventricles to eject blood, or both. HF can be classified into 3 distinct phenotypes, according to left ventricular ejection fraction (LVEF), into HF with preserved ejection fraction (HFpEF), mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF). With regard to HFpEF, drugs that can modify the natural history of the disease in patients with this phenotype have not yet been identified, in contrast to the treatment of HFrEF, which has a wide range of drug therapies capable of reducing morbidity and mortality when using targeted optimized doses by guidelines. **Objective:** To analyze whether the therapeutic approach for patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF) at CEMEC (Cesupa Medical Specialty Center) is in accordance with the guidelines recommended by the main Brazilian and global guidelines on HF. **Methodology:** This is an observational, retrospective and quantitative study, through the analysis of medical records of patients with HFrEF between the years 2018 and 2021, registered at CEMEC, identifying whether the therapeutic approach is in accordance with the guidelines Brazilian and worldwide on HF. **Results:** 54 patients were included in the study, attended by the Center for Medical Specialties of CESUPA between 2018 and 2021. Among the patients analyzed, more than half (53.7%) were male and most (74, 1%) was elderly, aged between 60 and 98 years. During the study, it was decided to analyze medical records of patients with HFmrEF for a complementary analysis. In this study, most patients (61.1%) had a reduced ejection fraction and 38.9% had a slightly reduced ejection fraction. In the individual analysis of drug classes, 21 individuals were using ACE inhibitors, most of them were using Enalapril, and 12 (57%) were on optimized doses. With regard to ARBs, 26 patients were using, mostly Losartan, and 15 (59%) had optimized doses. The BB class, whose most used representative is Carvedilol, had a total of only 1 patient out of 52 (1.9%) at full dose. As for the MRA class, represented in Brazil by Spironolactone, it was found that 38 patients used it and 35 (92%) were at the minimum recommended dose. Furthermore, only 1 patient was using Sacubitril-Valsartan (ARNI) and 6 were using SGLT2 Inhibitors, and all were on full dose. **Conclusion:** Therefore, all CEMEC patients with HFrEF and HFmrEF use at least one of the drugs that modify the prognosis of the disease, in addition to the majority being within the recommended target dose. Drugs that interfere with the renin-angiotensin-aldosterone system showed a high prevalence of patients on full-dose medication. Regarding MRA, almost all patients already use the target dose of the drug. Regarding BB, it is observed that, in general, patients need to be better informed about the need to use these medications, in order to reach the target dose.

KEYWORDS: heart failure, treatment, mortality.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e atendimento dos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.....	14
Tabela 2 - Caracterização clínica dos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.....	14
Tabela 3 - Caracterização das doses otimizadas de medicamentos dos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.	19
Tabela 4 - Comparação das doses otimizadas de medicamentos dos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.	20
Tabela 5 - Associação nos níveis de creatinina com o uso de classes de medicamentos pelos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.....	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Perfil de uso de medicamentos recomendados, pelos pacientes com fração de ejeção levemente reduzida entre os pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.....	15
Figura 2 - Perfil de uso de outros medicamentos, pelos pacientes com fração de ejeção levemente reduzida entre os pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.....	16
Figura 3 - Perfil de uso de medicamentos recomendados, pelos pacientes com fração de ejeção reduzida entre os pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.....	17
Figura 4 - Perfil de uso de outros medicamentos, pelos pacientes com fração de ejeção reduzida entre os pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARM	Antagonista do Receptor Mineralocorticoide
INRA	Inibidores da Neprilisina e dos Receptores da Angiotensina
BB	Beta-Bloqueador(es)
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
CEMEC	Centro de Especialidades Médicas do CESUPA
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CESUPA	Centro Universitário do Estado do Pará
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
GDMT	Terapia Médica Orientada por Diretrizes
IC	Insuficiência Cardíaca
ICFELR	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida
ICFEP	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
ICFER	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
ISGLT2	Inibidor do Cotransportador Sódio-Glicose
NYHA	New York Heart Association
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo Geral	11
2.2 Objetivos Específicos	11
3 METODOLOGIA	12
3.1 Aspectos Éticos.....	12
3.2 Tipo de Estudo.....	12
3.3 Cenário da Pesquisa	12
3.4 Sujeitos da Pesquisa.....	13
3.5 Critérios de Inclusão	13
3.6 Critérios de Exclusão.....	13
3.7 Metodologia de Análise de Dados	13
4 RESULTADOS.....	14
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS.....	29
ANEXOS	33
APÊNDICE.....	39

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um importante problema de saúde pública, com crescente prevalência em todo o mundo¹. Está associada à alta mortalidade e baixa qualidade de vida devido a internações recorrentes e de custo extremamente elevado². De acordo com a Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para Diagnóstico e Tratamento da IC Aguda e Crônica – 2021, a IC não é um diagnóstico patológico único, mas uma síndrome clínica que consiste em sintomas cardinais como falta de ar, edema maleolar e fadiga, que podem ser acompanhados por sinais como a elevação da pressão venosa jugular, estertores pulmonares e edema periférico, que por sua vez são resultado de comprometimento do enchimento ventricular, da capacidade dos ventrículos de ejetar o sangue ou de ambos³.

Tradicionalmente, a IC foi dividida em fenótipos distintos, tendo como base a medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo classificada, de acordo com a mais recente definição universal de Insuficiência Cardíaca, em IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), quando o valor da FEVE for menor ou igual a 40%; IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFELR), quando a FEVE encontra-se entre 41% e 49% e IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) quando a FEVE tiver valor maior ou igual a 50%. Em todos os casos, se faz necessária a presença de sinais e sintomas de IC, perfazendo um diagnóstico clínico, associados a anormalidades cardíacas estruturais e/ou funcionais, além da presença de peptídeos natriuréticos elevados⁴.

A prevalência da IC vem aumentando progressivamente em todo o mundo, atingindo cerca de 23 milhões de pessoas, sendo que aproximadamente 50% dos casos são de ICFER¹. Com relação à ICFEP, essa condição também representa um problema epidemiológico crescente, apresentando uma morbidade e mortalidade significativas, porém, até o momento, nenhum tratamento foi claramente demonstrado para melhorar os resultados no prognóstico dos pacientes com esta condição, isto é, não foram identificadas drogas que consigam modificar a história natural da doença em portadores deste fenótipo, em contraste com o tratamento da ICFER⁵.

Nas últimas décadas importantes descobertas redefiniram as oportunidades de mudança no prognóstico de pacientes portadores de ICFER, com uma ampla gama de terapias medicamentosas, dispositivos de assistência avançada e estratégias de cuidado multidisciplinar para estes pacientes⁶. A farmacoterapia preconizada

atualmente melhorou drasticamente os resultados em termos de redução de hospitalizações e de mortalidade, especificamente com a prescrição de drogas como os betabloqueadores (BB), inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) e antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM). Além disso, mais recentemente, foram obtidos resultados ainda melhores com a utilização de novas drogas como os inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina (INRA) e os inibidores do cotransportador sódio-glicose (SGLT2), os quais se mostraram excelentes opções como agentes modificadores do prognóstico tão desfavorável dessa doença^{1,7-9}.

A terapia farmacológica da ICFER deve ser cautelosamente planejada, seguindo diretrizes de tratamento baseadas em evidências e utilizando doses medicamentosas otimizadas; todavia, uma grande proporção de pacientes com ICFER crônica não recebem terapia médica orientada por diretrizes ou estão com subdosagens dessas medicações¹⁰⁻¹¹. A terapia médica orientada por diretrizes para pacientes com ICFER, que persistem com sintomas de classe II ou mais da New York Heart Association (NYHA), passou a incluir os INRA como um substituto para inibidores da enzima conversora de angiotensina, além de também adicionar os inibidores SGLT-2 (dapagliflozina ou empagliflozina), conforme as recomendações de Classe I da Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para Diagnóstico e Tratamento da IC Aguda e Crônica recentemente publicadas^{1,4}.

A Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021, também prevê que, a menos que haja contraindicações específicas, os pacientes com ICFER devem ser tratados inicialmente com BB, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e ARM. Os benefícios observados com as novas medicações ocorreram em adição à terapia padrão otimizada; ou seja, uma vez instituída a terapia tripla, são adicionadas as novas terapias que demonstraram benefício em redução de mortalidade cardiovascular, morte geral e hospitalização por IC. Pode-se também associar medicações que tiveram menor nível I de evidência em desfechos maiores como mortalidade, porém apresentaram impacto em redução de sintomas e de hospitalizações, sendo que a escolha destas terapias adicionais deve levar em consideração o perfil de cada paciente, assim como sua gravidade¹².

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar se a conduta terapêutica para pacientes com ICFER no CEMEC está de acordo com as orientações preconizadas pela Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021, pela Diretriz de Diagnóstico e Tratamento de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2021 e pelo Colégio Americano de Cardiologia.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar se os pacientes portadores de ICFER atendidos no CEMEC estão recebendo terapia medicamentosa com impacto de redução na mortalidade, que consistem nas seguintes classes terapêuticas: BB, IECA ou BRA, ARMs, Sacubitril-Valsartana (INRA) e IGSLT2.
- Identificar se as medicações que apresentam impacto em redução de mortalidade em pacientes com ICFER estão sendo prescritas com a otimização das doses, de acordo com os guidelines atuais.
- Identificar as demais drogas prescritas para pacientes com ICFER que tenham influência sobre controle de sintomas e hospitalizações.

3 METODOLOGIA

3.1 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa está eticamente em concordância com o Código de Nuremberg e com a Declaração de Helsinki. Além disso, o projeto de pesquisa foi submetido à Plataforma Brasil e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA). O projeto de pesquisa também está de acordo com a resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, considerando-se o dever de manter o sigilo, amenizar e evitar qualquer tipo de risco aos participantes e realizar a pesquisa com a permissão da instituição que vai fornecer os dados, o que está evidenciado no Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD - Anexo A), além da aceitação do orientador e aceite de instituição proponente. Esta pesquisa foi realizada mediante a aprovação do CEP do CESUPA (Anexo B), não havendo nenhum ônus financeiro para a instituição. Concomitantemente os resultados desta pesquisa se tornarão públicos, sejam eles favoráveis ou não. A publicação será efetivada por meio de anais de congressos e periódicos de revistas científicas.

3.2 Tipo de Estudo

Este trabalho trata-se de um estudo do tipo observacional, retrospectivo e quantitativo, por meio da análise de prontuários de pacientes portadores de ICFER, cadastrados no CEMEC, identificando se a conduta terapêutica está de acordo com a última atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, Diretriz de Diagnóstico e Tratamento de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2021 e pelo Colégio Americano de Cardiologia. A análise dos prontuários foi autorizada pelo CEMEC, a fim de se obter dados sobre as medicações utilizadas pelos pacientes com ICFER.

3.3 Cenário da Pesquisa

O estudo foi realizado no CEMEC e foi conduzido por alunos do 9º período do CESUPA. O CEMEC se localiza na Avenida José Malcher, nº 1242, Bairro São Brás, Belém-Pará, CEP: 66060-230.

3.4 Sujeitos da Pesquisa

Trata-se dos pacientes cadastrados e atendidos no CEMEC, que foram diagnosticados com ICFER. Foram analisados seus prontuários e verificada a última conduta terapêutica para a doença, situada entre os anos de 2018 e 2021. O CEMEC outorgará previamente a participação de todos os pacientes incluídos na pesquisa, mediante assinatura do TCUD, para que então os pesquisadores tenham acesso ao uso dos dados.

3.5 Critérios de Inclusão

Estão incluídos todos os pacientes diagnosticados com ICFER, em acompanhamento no CEMEC, entre os anos de 2018 e 2021, independente de religião, raça e gênero. Todos os participantes possuem idade superior a 18 anos.

3.6 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que o CEMEC não autorizou o acesso por meio do TCUD, ou os que, em determinado momento durante o andamento dela, o CEMEC desejou que saíssem do estudo, sem que estes tenham qualquer custo ou prejuízo.

3.7 Metodologia de Análise de Dados

Os dados foram coletados após a aprovação do CEP, no mês de maio de 2022, englobando os anos de 2018 a 2021. Os dados foram organizados no programa Microsoft Excel 2010. Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis nos programas Microsoft Word, Excel e Bioestat 5.5.

Todos os testes foram executados com o auxílio do software Bioestat 5.5. As variáveis quantitativas foram descritas por mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão e as variáveis qualitativas por frequência e percentagem. A independência ou associação entre duas variáveis categóricas foi testada pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher, conforme o caso e as associações significativas foram detalhadas pela análise de resíduos padronizados, para identificar as categorias que mais contribuíram para o resultado. Para comparar uma variável numérica entre dois grupos foi utilizado o teste t de Student, ou o equivalente não paramétrico teste de Mann-Whitney. Os resultados com $p \leq 0,05$ (bilateral) foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 54 pacientes, atendidos pelo Centro de Especialidades Médicas do CESUPA entre 2018 e 2021. Observa-se, na tabela 1, que mais da metade (29 ou 53,7%) era do sexo masculino e grande parte (40 ou 74,1%) era idosa, com idade atual entre 60 a 98 anos.

Tabela 1 - Características demográficas e atendimento dos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.

Variável	Frequência	Porcentagem
Sexo		
Feminino	25	46,3
Masculino	29	53,7
Idade Atual		
20 a 39 anos	2	3,7
40 a 59 anos	12	22,2
60 a 98 anos	40	74,1

As porcentagens acima são relativas ao total de pacientes (n=54). Embora as evidências da eficácia terapêutica para pacientes com ICFELR não sejam tão fortes quanto para os pacientes com fração de ejeção reduzida, optou-se pela coleta desse fenótipo da doença para uma análise complementar. Desse modo, a maioria dos pacientes (33 ou 61,1%) tinham fração de ejeção reduzida e 21 (38,9%) tinham levemente reduzida. Ademais, para facilitar a interpretação dos resultados quanto à terapia realizada pelos pacientes, optou-se por coletar a última creatinina sérica registrada de cada um – os valores serão comparados com a utilização de IECA/BRA e ARM.

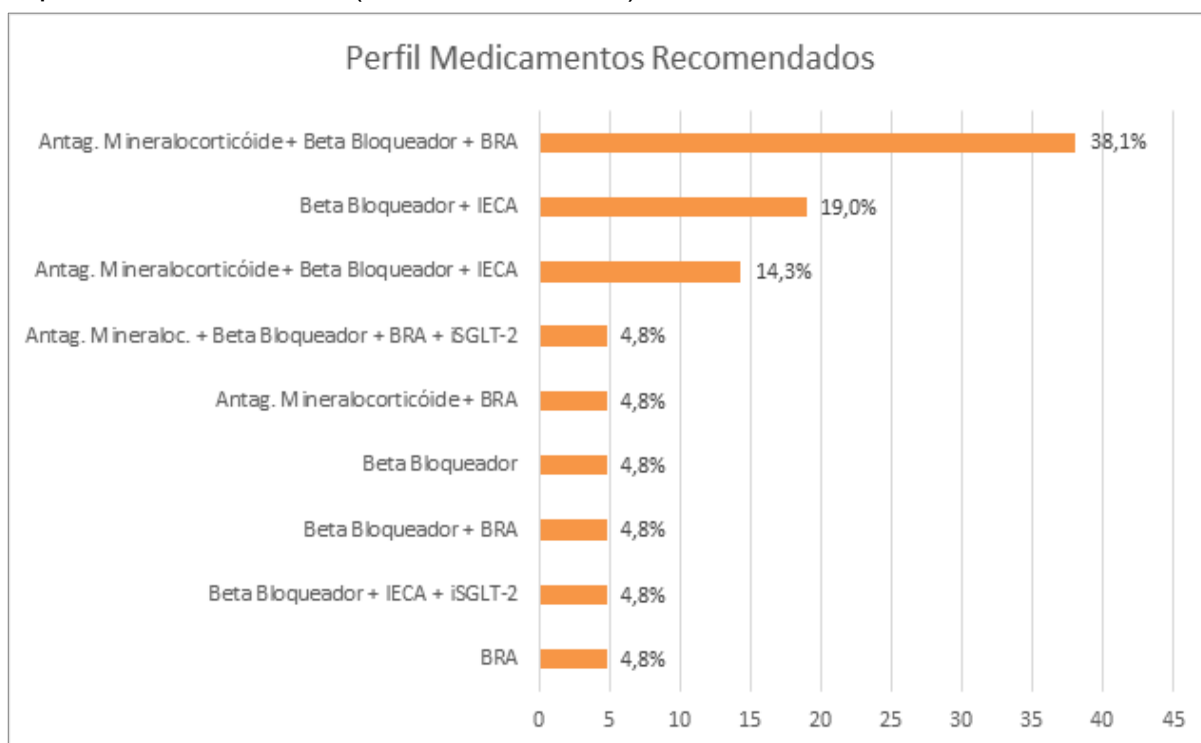
Tabela 2 - Caracterização clínica dos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.

Variável	Frequência	Porcentagem
Classificação da IC		
Levemente Reduzida	21	38,9
Reduzida	33	61,1

As porcentagens acima são relativas ao total de pacientes (n=54). Com relação aos pacientes com fração de ejeção levemente reduzida, 8 (38,1%) usavam como classes de medicamentos o ARM + BB + BRA, enquanto 3 indivíduos (14,3%) usavam

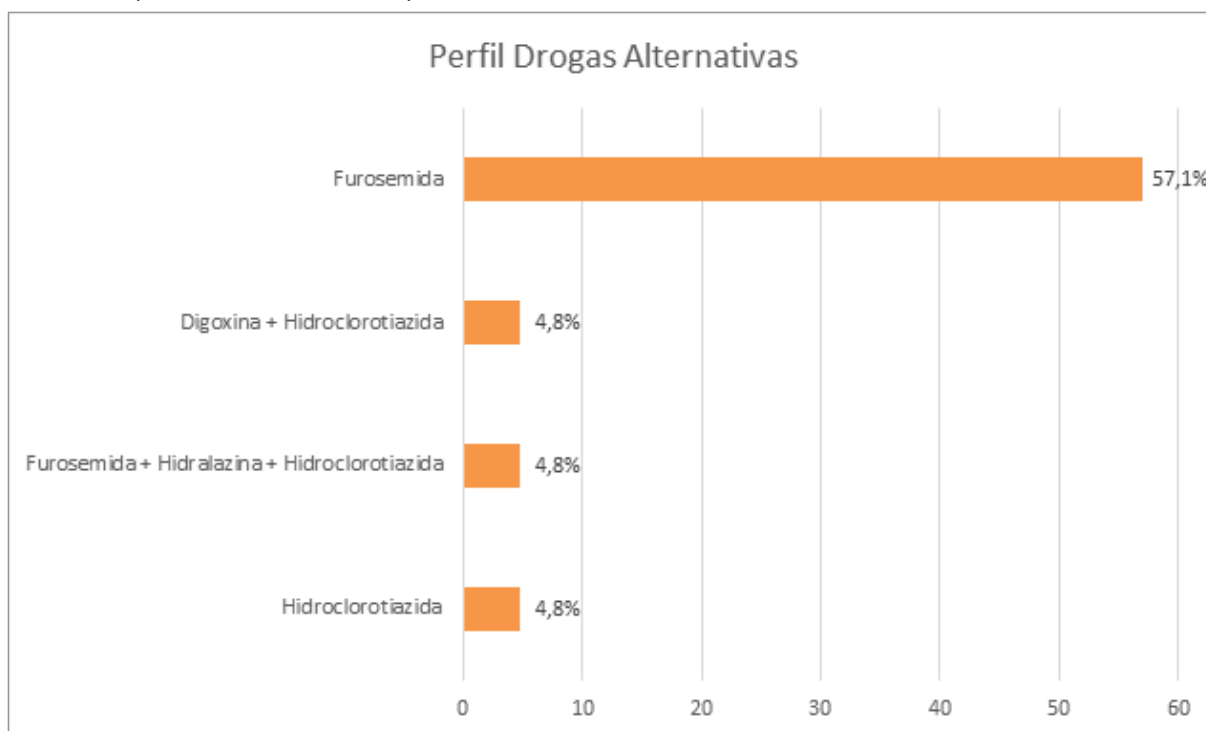
o ARM + BB + IECA, totalizando 11 pacientes ou 52,4% em uso da terapia modificadora de doença da ICFER. 4 (19%) dos indivíduos usavam BB + IECA. Apenas 1 indivíduo (4,8%) usava ARM + BB + BRA + ISGLT2 (Figura 1).

Figura 1 - Perfil de uso de medicamentos recomendados, pelos pacientes com fração de ejeção levemente reduzida entre os pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.



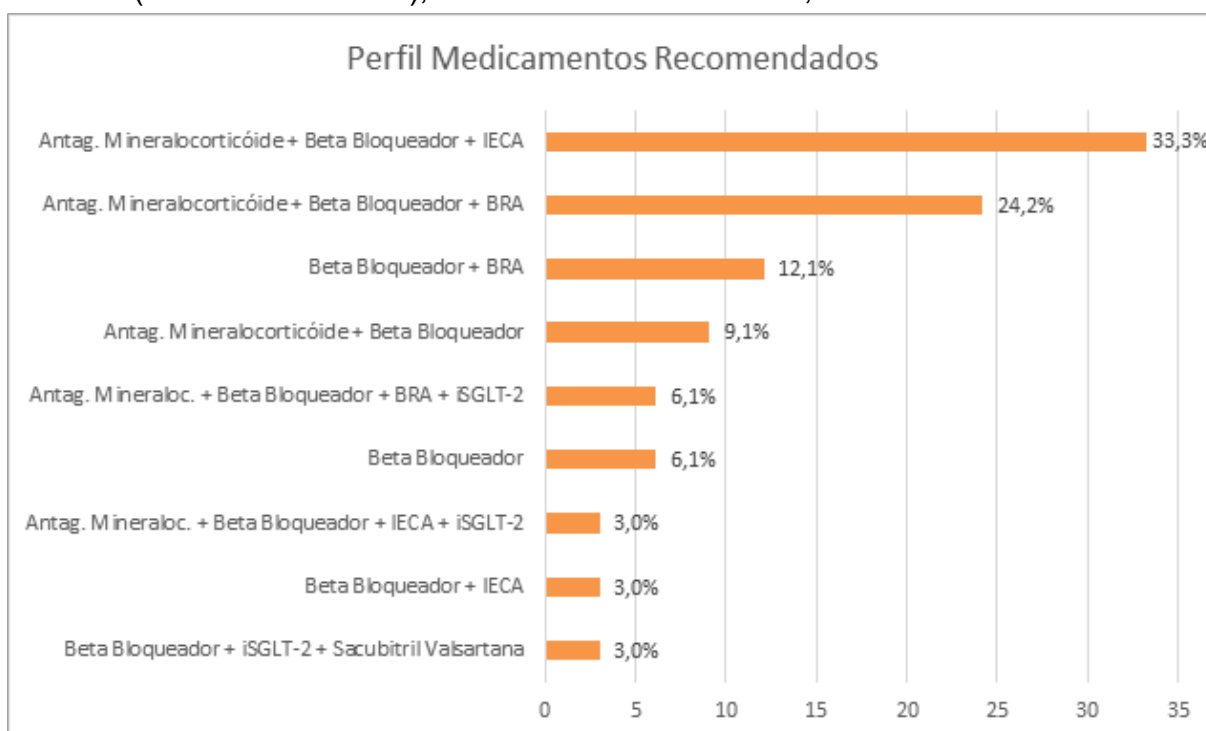
As percentagens acima são relativas aos pacientes com fração de ejeção levemente reduzida (n=21). Com relação a outros medicamentos, mais da metade (12 ou 57,1%) dos pacientes com fração levemente reduzida usou furosemida, apenas 4,8% (1 indivíduo) usavam digoxina + hidroclorotiazida e apenas 4,8% (1 indivíduo) usavam furosemida + hidralazina + hidroclorotiazida (Figura 2).

Figura 2 - Perfil de uso de outros medicamentos, pelos pacientes com fração de ejeção levemente reduzida entre os pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.



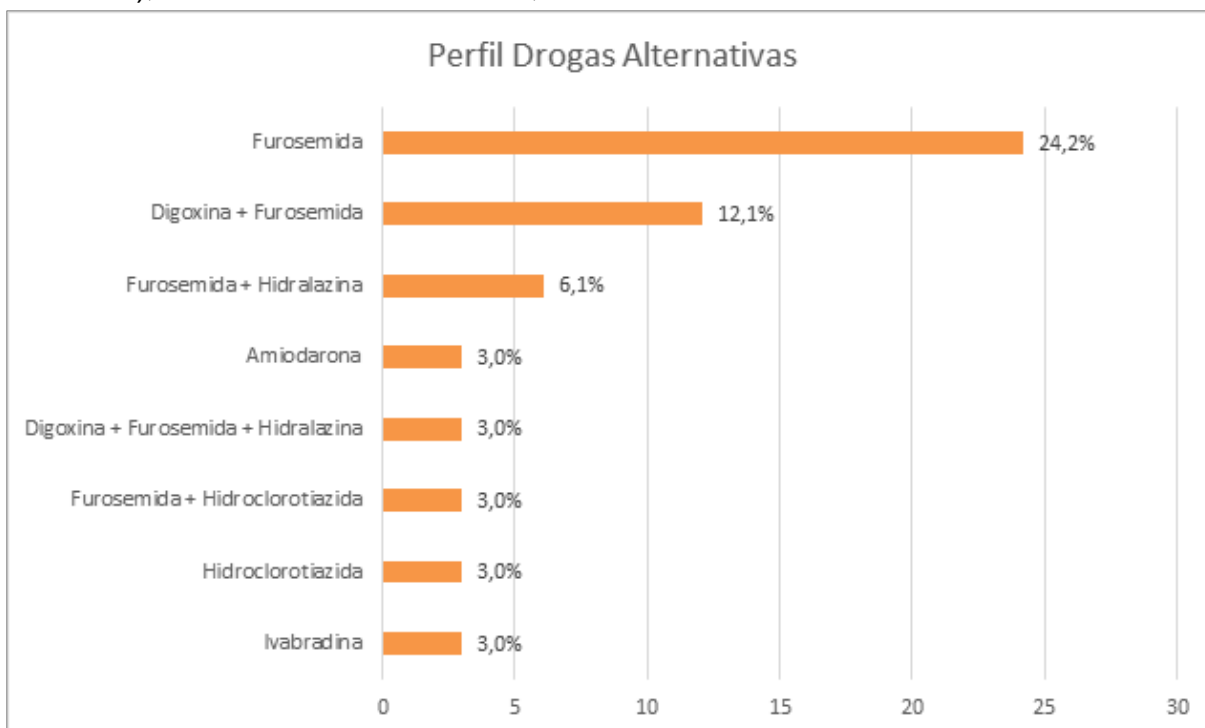
As percentagens acima são relativas aos pacientes com fração de ejeção levemente reduzida (n=21). Com relação aos pacientes com fração de ejeção reduzida, 11 ou 33,3% dos indivíduos usavam ARM + BB + IECA, enquanto 8 ou 24,2% usavam ARM + BB+ BRA, totalizando 19 ou 57,5% dos pacientes em uso dos medicamentos recomendados para redução de mortalidade na ICFER. Apenas 3 ou 9,1% dos indivíduos faziam uso de ARM + BB + IECA/BRA + ISGLT2, terapia mais completa e recomendada de acordo com as últimas diretrizes (Figura 3).

Figura 3 - Perfil de uso de medicamentos recomendados, pelos pacientes com fração de ejeção reduzida entre os pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.



As percentagens acima são relativas aos pacientes com fração de ejeção reduzida (n=33). Também com relação aos pacientes com fração reduzida, 24,2% dos indivíduos usavam furosemida, 12,1% dos indivíduos usavam digoxina + furosemida, 6,1% usavam furosemida + hidralazina e nitrato, enquanto apenas 3% usavam ivabradina (Figura 4).

Figura 4 - Perfil de uso de outros medicamentos, pelos pacientes com fração de ejeção reduzida entre os pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.



As percentagens acima são relativas aos pacientes com fração de ejeção reduzida (n=33). Na Tabela 3 estão descritas as dosagens-alvo e as dosagens observadas (medianas, médias \pm desvio padrão) para todos os pacientes, bem como os dados válidos. Observa-se que enalapril teve dose média diária de 17,6mg \pm 11,5mg, ramipril teve média 10,0mg, losartana teve média 78,0mg \pm 28,2, candesartana teve média 32,0mg, carvedilol apresentou média 30,3 mg \pm 18,4mg, bisoprolol teve média 5,1 mg \pm 2,2mg, succinato de metoprolol apresentou média 75,0mg \pm 35,4mg, espironolactona teve média 27,3mg \pm 12,9 mg, dapagliflozina apresentou média 10,0mg, empagliflozina teve média 37,5 mg, sacubitril-valsartana apresentou média 194,0/206,0mg, ivabradina teve média 5,0 mg, hidralazina/dinitrato de isossorbida teve média 150,0mg \pm 40,8mg (Tabela 3).

Portanto, analisando as classes de medicamentos individualmente, dos 21 pacientes em uso de IECA, a maioria deles usava enalapril, com uma média diária de 17,6 mg, e 12 (57%) estava com as doses otimizadas. Quanto aos BRA, 26 pacientes faziam uso, majoritariamente de losartana, com uma média 78 mg, e 59% estava com as doses otimizadas. Além disso, somente 1 paciente fazia uso de sacubitril-valsartana e este se encontrava em dose plena. A classe dos BB, que tem como

representante mais utilizado o carvedilol, apresentou média de dosagem diária de 30,3 mg, e um total de apenas 1 paciente dos 52 que usavam essa classe estavam em dose plena. Quanto a classe dos ARM, representado no Brasil pela espironolactona, apresentou média diária de 27,3 mg, com 35 dos 38 (92%) em dose mínima recomendada.

Tabela 3 - Caracterização das doses otimizadas de medicamentos dos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.

(continua)

Variável	Dose Inicial	Mediana	Média ± DP	Dados Válidos	Dose Final
IECA					
Enalapril	2,5 mg, 2x/ dia	20,0	17,6 ± 11,5	19	10-20 mg, 2x/dia
Ramipril	1,25-2,5 mg, 1x/ dia	10,0	10,0 ± 0,0	2	10 mg, 1x/dia
BRA					
Losartana	25-50 mg, 1x/dia	100,0	78,0 ± 28,2	25	100- 150mg 1x/dia
Candesartana	4-8 mg, 1x/dia	32,0	32,0	1	32 mg, 1x/dia
Beta-Bloqueador					
Carvedilol	3,125 mg, 2x/dia	25,0	30,3 ± 18,4	41	50 mg, 2x/dia
Bisoprolol	1,25 mg, 1x/dia	5,0	5,1 ± 2,2	9	10 mg, 1x/dia
Succinato de Metoprolol	25 mg, 1x/ dia	75,0	75,0 ± 35,4	2	200 mg, 1x/dia
Antag. Mineralocort.					
Espironolactona	25 mg, 1x/dia	25,0	27,3 ± 12,9	38	25-50 mg, 1x/ dia
iSGLT-2					
Dapagliflozina	10 mg, 1x/dia	10,0	10,0 ± 0,0	5	10 mg, 1x/dia
Empagliflozina	10 mg, 1x/dia	37,5	37,5	1	10 mg, 1x/dia
Outros					

(conclusão)					
Variável	Dose Inicial	Mediana	Média ± DP	Dados Válidos	Dose Final
Sacubitril-Valsartana	24/26 mg, 2x/dia	194,0 / 206,0	194,0 / 206,0	1	97/103 mg, 2x/dia
Ivabradina	5 mg, 2x/dia	5,0	5,0	1	7,5 mg, 2x/ dia
Hidralazina/ isossorbida	dinitrato de 25/20 mg, 3x/ dia	150,0 (somente hidralazina)	150,0 ± 40,8 (somente hidralazina)	4	100/40 mg, 3x/dia

Na tabela acima, dose inicial refere-se à dose diária mínima inicial e dose final refere-se à dose diária máxima recomendada. A Tabela 4 compara as dosagens diárias dos medicamentos específicos entre indivíduos com fração de ejeção levemente reduzida e com fração de ejeção reduzida. Por exemplo, entre os indivíduos que tinham fração levemente reduzida, a média diária de enalapril foi 17,9 mg ± 11,5 mg e no grupo que tinha fração reduzida, a média foi 17,5 mg ± 12,0 mg. Porém, não houve diferença significativa entre os grupos (p=0,894), ou seja, a diferença observada entre os grupos quanto às doses diárias de enalapril não teve relevância estatística. Observa-se que não houve diferença significativa entre os grupos com relação a nenhum dos medicamentos (os que não possuem p-valor não foi possível realizar o teste por insuficiência de dados).

Tabela 4 - Comparação das doses otimizadas de medicamentos dos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.

(continua)					
Variável	Dose Inicial	Levemente Reduzida (n=7)	Reduzida (n=12)	p-valor	Dose Final
IECA					
Enalapril	2,5 mg, 2x/ dia	17,9 ± 11,5	17,5 ± 12,0	0,894 ¹	10-20 mg, 2x/dia
Ramipril	1,25-2,5 mg, 1x/ dia	10,0	10,0	-	10 mg, 1x/dia
BRA					

(conclusão)

Variável	Dose Inicial	Levemente Reduzida (n=7)	Reduzida (n=12)	p-valor	Dose Final
Losartana	25-50 mg, 1x/dia	86,4 ± 23,4	71,4 ± 30,8	0,207 ¹	100-150mg 1x/dia
Candesartana	4-8 mg, 1x/dia	32,0	-	-	32 mg, 1x/dia
Beta-Bloqueador					
Carvedilol	3,125 mg, 2x/dia	28,1 ± 18,4	31,8 ± 18,7	0,581 ¹	50 mg, 2x/dia
Bisoprolol	1,25 mg, 1x/dia	5,0 ± 0,0	5,2 ± 2,5	1,000 ¹	10 mg, 1x/dia
Succinato de Metoprolol	25 mg, 1x/ dia	100,0	50,0	-	200 mg, 1x/dia
Antag. Mineralocort.					
Espironolactona	25 mg, 1x/dia	25,0 ± 0,0	28,5 ± 15,9	0,693 ¹	25-50 mg, 1x/ dia
iSGLT-2					
Dapagliflozina	10 mg, 1x/dia	10,0 ± 0,0	10,0 ± 0,0	-	10 mg, 1x/dia
Empagliflozina	10 mg, 1x/dia	-	37,5	-	10 mg, 1x/dia
Outros					
Sacubitril/Valsartana	24/26 mg, 2x/dia	-	194,0	-	97/103 mg, 2x/dia
Ivabradina	5 mg, 2x/dia	-	5,0	-	7,5 mg, 2x/ dia
Hidralazina/ dinitrato de isossorbida	25/20 mg, 3x/ dia	100,0 (somente hidralazina)	166,7 ± 28,9 (somente hidralazina)	-	100/40 mg, 3x/dia

Na tabela acima, as variáveis numéricas são representadas como média ± desvio padrão. ¹: Teste de Mann-Whitney. Dose inicial refere-se à dose diária mínima inicial e dose final refere-se à dose diária máxima recomendada. Também foi analisado a associação entre o nível de creatinina sérica e uso de classes de medicamentos, exibido na Tabela 5. Desse modo, os níveis de creatinina e o uso de BRA se associaram significativamente ($p=0,025$); dos indivíduos com creatinina sérica

acima de 2,5, 100% não usaram BRA, numa proporção maior que o esperado; na creatinina sérica até 2,5, 23 (52,3%) usaram BRA, sendo essa proporção maior que o esperado, ou seja, o uso de BRA esteve associado a um menor nível de creatinina. Entre creatinina sérica e uso de BRA ou IECA, houve associação significativa ($p=0,002$): dos 6 indivíduos com creatinina sérica acima de 2,5, 4 (66,7%) não usaram BRA/IECA, sendo essa proporção maior que o esperado; dos indivíduos com creatinina sérica até 2,5, 93,2% usaram BRA/IECA, sendo essa proporção maior (†) que o esperado. Houve associação significativa entre creatinina sérica e ARM ($p=0,044$): dos indivíduos com creatinina sérica acima de 2,5, 66,7% não usaram ARM, sendo essa proporção maior que o esperado pelo teste estatístico (†); dos 44 indivíduos com creatinina sérica até 2,5, 77,3% usaram ARM, numa proporção maior que o esperado.

Tabela 5 - Associação nos níveis de creatinina com o uso de classes de medicamentos pelos pacientes atendidos no Centro de Especialidades Médicas (CEMEC/ CESUPA), avaliados de 2018 a 2021, Belém-Pará.

Variável	Até 2,5	Acima de 2,5	p-valor
BRA			0,025
Não	21 (47,7)*	6 (100,0)†	
Sim	23 (52,3)†	0 (0,0)*	
IECA			1,000
Não	26 (59,1)	4 (66,7)	
Sim	18 (40,9)	2 (33,3)	
BRA/IECA			0,002
Não	3 (6,8)*	4 (66,7)†	
Sim	41 (93,2)†	2 (33,3)*	
Beta-Bloqueador			1,000
Não	2 (4,5)	0 (0,0)	
Sim	42 (95,5)	6 (100,0)	
Antag. Mineralocorticoide			0,044
Não	10 (22,7)*	4 (66,7)†	
Sim	34 (77,3)†	2 (33,3)*	
ISGLT-2			1,000
Não	38 (86,4)	6 (100,0)	
Sim	6 (13,6)	0 (0,0)	
Sacubitril/Valsartana			1,000
Não	43 (97,7)	6 (100,0)	
Sim	1 (2,3)	0 (0,0)	

As variáveis categóricas são exibidas como n (%). As percentagens são relativas ao total de cada coluna. Em todos os casos foi utilizado o Teste Exato de

Fisher. *: esta frequência foi inferior ao que seria esperado ao acaso. †: essa frequência foi superior ao esperado.

5 DISCUSSÃO

De acordo com o I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca de 2015 (BREATHE), a média de idade dos pacientes com IC no Brasil é de 64,1 anos, com 73,1% dos indivíduos acima de 75 anos. Outro registro, o CHAMP-HF dos Estados Unidos, mostrou média de idade de 64 anos. Nesse sentido, houve compatibilidade com a amostra do CEMEC, uma vez que 74% dos pacientes apresentavam idade entre 60 e 98 anos¹³⁻¹⁴.

Quanto ao sexo, a amostra do BREATHE identificou que 60% era do sexo feminino e 40% do sexo masculino. Já o CHAMP-HF apontou para 29% do sexo feminino e 71% do sexo masculino. Portanto, embora a amostra do CEMEC tenha suas particularidades, apresentou pouca diferença e maior compatibilidade com o registro brasileiro, com 47% indivíduos do sexo feminino e 53% do sexo masculino¹³⁻¹⁵.

Uma revisão sistemática com metanálise, publicada em fevereiro de 2022 no *JAAC Heart Failure*, que incluiu 95.444 pacientes em um total de 75 ensaios clínicos randomizados entre 1987 e 2020, mostrou que 77% dos pacientes estavam em uso de IECA/BRA, 82% de BB e 55% de ARM¹⁵. Ainda esse ano, o estudo PATHWAYS-HF relatou que 80,5% dos pacientes utilizavam IECA/BRA ou sacubitril-valsartana, 64% receberam BB e 29,8% um ARM¹⁶. Dessa forma, a terapia medicamentosa demonstra taxas variáveis entre pacientes com IC nos diferentes estudos. De qualquer modo, a análise realizada no presente estudo evidenciou números mais elevados quando comparada aos estudos citados, com 96% dos pacientes com ICFER e ICFELR fazendo uso de pelo menos um BB, 87% fazendo uso de um antagonista do sistema renina angiotensina aldosterona, incluindo a valsartana associada ao sacubitril, e 70% em uso do ARM.

O registro CHAMP-HF (Change the Management of Patients with Heart Failure) incluiu pacientes ambulatoriais nos Estados Unidos com ICFER e entre os pacientes elegíveis, 73%, 67% e 33% receberam prescrição de IECA/BRA/INRA, BB e ARM, respectivamente. Quando estes medicamentos foram prescritos, a taxa de pacientes que estavam recebendo doses-alvo de IECA/BRA foi de 17%, INRA de 14% e BB 28%; enquanto 77% dos pacientes estavam recebendo doses-alvo de terapia com ARM. Entre os pacientes elegíveis para todas as classes de medicamentos, apenas 1% estava recebendo simultaneamente doses-alvo de IECA/BRA/INRA, BB e ARM¹³.

Em um estudo observacional, multinacional, envolvendo os Estados Unidos, Reino Unido e Suécia, Savarese e colaboradores identificaram que, ao longo de 12 meses, o alcance da dose alvo foi de 15%, 10%, 12% e 30% para IECA, BRA, BB e INRA, respectivamente. A dose de ARM foi titulada para 50 mg apenas em <5% dos pacientes, ou seja, a grande maioria encontrava-se em dose alvo¹⁷. Uma análise anterior do Euro Heart Survey, mostrou que BB e IECA foram prescritos para menos da metade dos pacientes elegíveis e as doses utilizadas foram inferiores às comprovadamente eficazes¹⁸.

A análise realizada neste trabalho considerou ambos pacientes com ICFER e ICFELR, uma vez que foram encontradas poucas diferenças na utilização dos medicamentos e considerando que as recomendações são semelhantes; embora as evidências para o tratamento desse segundo fenótipo sejam escassas, as recomendações em diretrizes são de classe IIa para redução de mortalidade com o uso de BB (bisoprolol, carvedilol ou succinato de metoprolol), IECA ou BRA e ARM e também para o uso de INRA em substituição ao IECA ou BRA, mesmos medicamentos recomendados para tratamento da ICFER^{3,19}.

Diante disso, podemos concluir que o medicamento com uso mais aproximado da dose alvo é a espironolactona (ARM) com 92% em dose alvo, seguido pelos IECA/BRA com 59% e, por fim, os BB com 1,9% dos pacientes em dose otimizada. Apenas 1 paciente estava em uso INRA, e este se encontrava em dose plena. Desse modo, o CEMEC apresenta um percentual maior de pacientes em dose alvo de IECA/BRA, INRA e ARM em comparação com o registro CHAMP-HF e outros estudos, e um percentual muito inferior em relação ao uso de doses otimizadas de BB^{13,20-21}.

Tendo isso em vista, embora 96% dos pacientes com ICFER e ICFELR estejam fazendo uso de pelo menos um BB, apenas 1,9% estavam em dose-alvo. Segundo Bhatt e colaboradores, as razões para a subutilização e a menor titulação dos BB são multifatoriais e a intolerância pode ser real ou presumida, estando entre os motivos mais comuns a piora dos sintomas de IC, bradicardia e hipotensão sintomática²²⁻²³.

Com relação aos ARM, 70% dos indivíduos usavam essa medicação e 92% estava em dose otimizada. O principal motivo é o mesmo elencado em outros estudos, no qual as duas formas de apresentação da espironolactona encontram-se em dose otimizada²⁴⁻²⁶.

Com relação ao uso de IECA/BRA, 87% estavam fazendo uso de alguma dessas classes, incluindo a associação de valsartana ao sacubitril, sendo que 60%

estavam em uso de dose otimizada. A porcentagem bastante satisfatória de utilização dessas classes de medicamentos é explicada pela terapia compartilhada com outras comorbidades, como a hipertensão arterial e a doença renal. Todavia, outros fatores podem impactar tanto na prescrição como na titulação dessas medicações, como os níveis séricos de creatinina, que foram analisados e obtiveram associação significativa, em que a maioria dos pacientes com creatinina sérica acima de 2,5 não faziam uso de IECA/BRA ou mesmo ARM, medicamento também evitado em doença renal avançada²⁷⁻²⁸.

Dados adicionais mostram que 6 pacientes estavam utilizando ISGLT2, todos em dose alvo, enquanto 4 estavam utilizando a associação de hidralazina e nitrato e 1 paciente estava utilizando ivabradina, porém nenhum estava em dose otimizada. Embora a última Atualização de Tópicos Emergentes de 2021 da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca recomende com nível de indicação classe IA a utilização dos ISGLT2, esses medicamentos ainda são pouco acessíveis em decorrência do custo elevado e por ainda não serem ofertados pelo SUS, o que justifica a baixa taxa de prescrição. Já os demais medicamentos, apesar de terem o potencial de modificarem a história natural da doença, são utilizados em situações específicas, principalmente em pacientes que persistem sintomáticos com a terapia inicial, o que termina por reduzir sua taxa de prescrição por parte dos profissionais de saúde¹².

Todavia, é fundamental que a terapia modificadora de doença mais completa, de acordo com as diretrizes atuais – INRA, ARM, BB e ISGLT2 - seja estimulada e se torne acessível o mais breve possível, por reduzir morbidade e mortalidade adicional em relação a terapia convencional com BRA/IECA e BB^{3,19}. Vaduganathan e colaboradores identificaram no EMPHASIS-HF trial, ganhos incrementais de sobrevida estimados em 2,7 anos (para uma pessoa de 80 anos) a 8,3 anos adicionais (para uma pessoa de 55 anos) com essas medicações. Em contraste, o uso da terapia básica com BRA/IECA e BB promoveu 1,4 anos adicionais (para uma pessoa de 80 anos) a 6,3 anos adicionais (para uma pessoa de 55 anos) de sobrevida²⁹.

Ademais, é importante ressaltar as dificuldades encontradas na coleta de dados e as principais limitações do presente estudo. Dentre as limitações, estão inclusas o baixo número amostral, o caráter unicêntrico do estudo e a não correlação com outros fatores limitantes à prescrição e/ou titulação das doses das drogas, para auxiliar na interpretação dos dados. Quanto as dificuldades na coleta, destacam-se o preenchimento incompleto dos dados dos pacientes, os quais muitos não eram

classificados quanto à FE, classificação funcional de NYHA e comorbidades ou fatores limitantes à prescrição e/ou titulação, com sua justificativa registrada. O que torna, portanto, necessária cautela no registro completo de prontuários de pacientes com IC nos diversos centros, para facilitar e contribuir com estudos futuros.

6 CONCLUSÃO

A IC traduz um grave problema de saúde, que pode trazer grandes prejuízos aos pacientes acometidos por ela. Felizmente existem tratamentos que podem mudar o curso da doença e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Em síntese, os dados do presente estudo contemplam o que foi traçado como objetivo, e todos os pacientes do ambulatório de cardiologia do CEMEC com ICFER e ICFELR utilizam pelo menos uma das drogas modificadoras de prognóstico da doença, além de a maioria estar dentro da dose alvo preconizada. Em relação aos ARM, quase a totalidade dos pacientes já usa a dose alvo do medicamento, superando os dados encontrados nos estudos citados anteriormente. Com relação aos BB observa-se que, em geral, os pacientes precisam ser melhor orientados quanto à necessidade de utilização dessas medicações, visando atingir a dose alvo, já que o número de pacientes que fazem uso dela em dose plena foi ínfimo. As drogas que interferem no sistema renina-angiotensina-aldosterona apresentaram alta prevalência de pacientes com medicação em doses plena, sendo, percentualmente, mais que o triplo quando comparado aos estudos citados.

Dessa maneira, é necessário que se estimule o aumento das doses de medicamentos dos pacientes com ICFER e ICFELR, até atingirem a dose alvo das drogas, com destaque para os BB, já que foi identificado que o tratamento não está sendo otimizado como orienta a última atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, visando um melhor prognóstico desses pacientes.

Espera-se com o tempo que os medicamentos fiquem mais acessíveis, principalmente se tratando dos Inibidores de SGLT2, medicamento com impacto importante na vida dos pacientes, porém, ainda com custo elevado para eles.

REFERÊNCIAS

1. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):488-504. doi: 10.1001/jama.2020.10262. Erratum in: *JAMA*. 2020;324(20):2107.
2. Rossi Neto JM, Casadei C, Finger MA. Insuficiência cardíaca aguda. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo [Internet]*. 2020;30(2):147–57. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1223873>.
3. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J, Drazner MH, Felker GM, Filippatos G, Fonarow GC, Fiuzat M, Gomez-Mesa JE, Heidenreich P, Imamura T, Januzzi J, Jankowska EA, Khazanie P, Kinugawa K, Lam CSP, Matsue Y, Metra M, Ohtani T, Francesco Piepoli M, Ponikowski P, Rosano GMC, Sakata Y, Seferović P, Starling RC, Teerlink JR, Vardeny O, Yamamoto K, Yancy C, Zhang J, Zieroth S. 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. *J Card Fail*. 2021:S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Ilieşiu AM, Hodoroagea AS. Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:67-87. doi: 10.1007/5584_2018_149.
6. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW, Youmans QR. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
7. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation*. 2021;143(9):875-877. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926.

8. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, Murphy SA, Verma S, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, Martinez FA, Bengtsson O, Ponikowski P, Sjöstrand M, Solomon SD, McMurray JJV, Sabatine MS. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):499-507. doi: 10.1001/jamacardio.2020.7585.
9. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Gheorghiade M, Liu Y, Mehra MR, O'Connor CM, Reynolds D, Walsh MN, Yancy CW. Incremental Reduction in Risk of Death Associated With Use of Guideline-Recommended Therapies in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Analysis of IMPROVE HF. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(1):16-26. doi: 10.1161/JAHA.111.000018.
10. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Fonarow GC. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(4):351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
11. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Patterson JH, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Butler J. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(19):2365-2383. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.015.
12. Marcondes
Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, Fernandes-Silva MM, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212.
13. Greene SJ, Butler J, Hellkamp AS, Spertus JA, Vaduganathan M, Devore AD, Albert NM, Patterson JH, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Fonarow GC. Comparative Effectiveness of Dosing of Medical Therapy for Heart Failure: From the CHAMP-HF Registry. *J Card Fail.* 2022;28(3):370-384. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.08.023.
14. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, Almeida DR; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Jun;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031. Epub 2015 Apr 3. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):208.
15. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(1):31-38. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.09.033.
16. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2.

17. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, Balk AH, Komajda M, Swedberg K, Follath F, Jimenez-Navarro M, Simoons ML, Cleland JG. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J*. 2005;26(24):2706-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehi499.
18. Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, Colafranceschi AS, Freitas AF Junior, Ferraz AS, Biolo A, Barretto ACP, Ribeiro ALP, Polanczyk CA, Gualandro DM, Almeida DR, Silva ERR, Figueiredo EL, Mesquita ET, Marcondes-Braga FG, Cruz FDD, Ramires FJA, Atik FA, Bacal F, Souza GEC, Almeida GLG Junior, Ribeiro GCA, Villacorta H Junior, Vieira JL, Souza JD Neto, Rossi JM Neto, Figueiredo JA Neto, Moura LAZ, Goldraich LA, Beck-da-Silva L, Danzmann LC, Canesin MF, Bittencourt MI, Garcia MI, Bonatto MG, Simões MV, Moreira MCV, Silva MMF, Olivera MT Junior, Silvestre OM, Schwartzmann PV, Bestetti RB, Rocha RM, Simões R, Pereira SB, Mangini S, Alves SMM, Ferreira SMA, Issa VS, Barzilai VS, Martins WA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. Portuguese. doi: 10.5935/abc.20180190.
19. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Nephilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail*. 2020 Oct;8(10):800-810. doi: 10.1016/j.jchf.2020.06.020. Erratum in: *JACC Heart Fail*. 2020;8(12):1057.
20. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Buch P, Sørensen R, Folke F, Gadsbøll N, Rasmussen S, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation*. 2007;116(7):737-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669101.
21. Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, Bristow M, Carson PE, Felker GM, Fonarow GC, Greene SJ, Psofka MA, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Vaduganathan M, Wittes J, Fiuzat M, O'Connor CM, Butler J. Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory. *JACC Heart Fail*. 2021;9(1):1-12. doi: 10.1016/j.jchf.2020.10.014.
22. Bhatt AS, DeVore AD, DeWald TA, Swedberg K, Mentz RJ. Achieving a Maximally Tolerated β -Blocker Dose in Heart Failure Patients: Is There Room for Improvement? *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(20):2542-2550. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.563.
23. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingner GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02213-3.

24. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301. PMID: 2883575.
25. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.
26. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Inzucchi SE, Desai AS, Bengtsson O, Lindholm D, Sjostrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2020 Oct;8(10):811-818. doi: 10.1016/j.jchf.2020.04.008. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32653447.
27. Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Richards AM, van der Meer P, Anand IS, Lam CSP, Voors AA. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Pharmacological Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022 Feb;10(2):73-84. doi: 10.1016/j.jchf.2021.09.004. Epub 2021 Dec 8. Erratum in: *JACC Heart Fail.* 2022 Apr;10(4):295-296. PMID: 34895860.
28. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, Packer M, Fonarow GC, McMurray JJV, Solomon SD. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020 Jul 11;396(10244):121-128. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0. Epub 2020 May 21. PMID: 32446323.

ANEXO A
TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)
CENTRO UNIVERSITÁRIO DO ESTADO DO PARÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
CURSO DE MEDICINA

Nós, Juliano Sousa Barros e Vitor Maués Lopes, pesquisadores abaixo relacionados envolvidos no projeto de pesquisa **“AVALIAÇÃO DA CONDUTA TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA DO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA”**, assinaremos esse TCUD para a salvaguarda dos direitos dos participantes de pesquisa devido à impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os participantes do estudo.

As informações necessárias ao estudo estão contidas no banco de dados e prontuários, nos arquivos do CEMEC, Belém-PA, e se referem a pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, no período de 01/01/2018 a 31/12/2021 (período dos dados que serão coletados).

Nos comprometemos em manter a confidencialidade sobre os dados coletados, como estabelecido na Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, e ao publicar os resultados da pesquisa, manteremos o anonimato das pessoas cujos dados foram pesquisados.

Na amostragem os dados serão coletados de forma randomizada (aleatória) e codificados para a planilha/registro de trabalho para aumentar a confidencialidade e assegurar o anonimato do participante.

Declaramos, ainda, estar cientes de que é nossa responsabilidade a integridade das informações e a privacidade dos participantes da pesquisa. Também nos comprometemos que os dados coletados não serão repassados a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa abaixo relacionada.

Estamos cientes do direito do participante da pesquisa a solicitar indenização por dano causado pela pesquisa (por exemplo a perda do anonimato) nos termos da Resolução CNS nº. 466, de 2012, itens IV.3 e V.7; e Código Civil, Lei 10.406, de 2002, artigos 927 a 954, Capítulos I, "Da Obrigação de Indenizar", e II, "Da Indenização", Título IX, "Da Responsabilidade Civil").

Nos comprometemos, ainda, com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos na pesquisa citada acima aqui, e que somente serão coletados após a sua aprovação do protocolo de pesquisa no Sistema CEP/CONEP.

Belém, Pará ____ / ____ / ____.

Pesquisador	CPF	Assinatura
Paulo Henrique Nunes Pereira	372629392-20	
Juliano Sousa Barros	018803012-37	
Vitor Maués Lopes	027089992-81	

Responsável pela guarda dos documentos	CPF	Assinatura

ANEXO B

PARECER DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA CONDUTA TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA NO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA

Pesquisador: Paulo Henrique Nunes Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59014822.4.0000.5169

Instituição Proponente: Centro Universitário do Pará - CESUPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.494.242

Apresentação do Projeto:

Trabalho escrito dentro dos padrões de um Projeto de Pesquisa, traz como problema analisar quais medicamentos estão sendo prescritos para pacientes portadores de ICFe e se suas doses estão sendo otimizadas de acordo com as evidências mais recentes.

Objetivo da Pesquisa:

2.1 Objetivo Geral

Analisar se a conduta terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFe) no CEMEC (Centro de Especialidades Médicas do Cesupa) está de acordo com as orientações preconizadas pela Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021, pela Diretriz de Diagnóstico e Tratamento de Insuficiência Cardíaca Aguda e Crônica da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2021 e pelo Colégio Americano de Cardiologia

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar se os pacientes portadores de ICFe atendidos no CEMEC, estão recebendo terapia medicamentosa com impacto de redução de mortalidade, que consistem nas seguintes classes terapêuticas: betabloqueadores, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA ou BRA), antagonistas dos receptores mineralocorticoides, Sacubitril-Valsartana e Inibidores de SGLT2.

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963

Bairro: São Brás

CEP: 66.060-232

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-9100

E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 5.494.242

- Identificar se as medicações que apresentam impacto em redução de mortalidade em pacientes com ICFEr, está sendo prescrita com a otimização das doses, de acordo com os guidelines atuais.
- Identificar as demais drogas prescritas para pacientes com ICFEr, que tenham influência sobre controle de sintomas e hospitalizações.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos benefícios, esse trabalho será importante para a ampliação do conhecimento acerca da conduta terapêutica do corpo médico docente do CEMEC para ICFEr, além de contribuir com a geração de estratégias de intervenção, caso necessário, para adequação do melhor plano terapêutico.

Quanto aos riscos, os participantes poderão estar sujeitos à quebra de sigilo e à consequente violação de privacidade deles, possibilitando danos psíquicos e morais. Todavia, para evitar tal situação e minimizar os riscos, os pesquisadores estão comprometidos com a não divulgação de dados dos pesquisados, e os pacientes serão identificados por um código alfanumérico único, criptografando assim sua identidade. Além disso a pesquisa terá um risco mínimo envolvido de que as informações obtidas sejam expostas, já que o acesso será exclusivo aos pesquisadores, que se comprometem a não permitir nenhum tipo de divulgação. Os números para identificação não serão os mesmos dos prontuários dos pacientes e dados individuais não serão nominais. Caso ocorra o uso indevido de qualquer informação prestada pelos participantes da pesquisa aos pesquisadores, que resulte em constrangimento deles, os mesmos têm direito a indenização prevista na legislação em vigor. Quaisquer outras dúvidas poderão ser obtidas junto aos autores do projeto, no CESUPA - Av. Almirante Barroso n° 3775.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa cujo título "AVALIAÇÃO DA CONDUTA TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA NO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA" apresenta uma temática relevante para o serviço ofertado neste Centro de Especialidades Médicas. Sabemos da importância da utilização da Saúde Baseada em Evidências nos serviços de saúde em especial aqueles relacionados ao SUS. Portanto a pesquisa direciona para um benefício tanto para o usuário do sistema de saúde quanto para o avanço da profissionais envolvidos neste tipo de atendimento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963
Bairro: São Brás **CEP:** 66.060-232
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-9100 **E-mail:** cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 5.494.242

Termos apresentados a contento.

Recomendações:

Sugerimos a atualização do Cronograma de execução.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conforme o exposto somos pela aprovação do protocolo. Este é nosso parecer. Devendo os pesquisadores atenderem a recomendação constantes neste parecer.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ver parecer consubstanciado na pasta entre "pareceres"

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1901195.pdf	04/05/2022 21:50:24		Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	04/05/2022 21:49:35	Paulo Henrique Nunes Pereira	Aceito
Brochura Pesquisa	BrochuraPesquisa.pdf	04/05/2022 21:49:24	Paulo Henrique Nunes Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BrochuraInvestigador.pdf	23/02/2022 19:10:04	Paulo Henrique Nunes Pereira	Aceito
Outros	TCUD.pdf	23/02/2022 19:07:45	Paulo Henrique Nunes Pereira	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	23/02/2022 19:05:47	Paulo Henrique Nunes Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoDeInstituicao.pdf	23/02/2022 19:04:17	Paulo Henrique Nunes Pereira	Aceito
Declaração de concordância	DeclaracaoDeConcordancia.pdf	23/02/2022 19:03:57	Paulo Henrique Nunes Pereira	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	23/02/2022 18:58:04	Paulo Henrique Nunes Pereira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963
 Bairro: São Brás CEP: 66.060-232
 UF: PA Município: BELEM
 Telefone: (91)4009-9100 E-mail: cep@cesupa.br



Continuação do Parecer: 5.494.242

BELEM, 29 de Junho de 2022

Assinado por:
Celice Cordeiro de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Governador José Malcher, 1963
Bairro: São Brás **CEP:** 66.060-232
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-9100 **E-mail:** cep@cesupa.br

APÊNDICE C
PARECER DO ORIENTADOR SOBRE A VERSÃO DO TC PARA DEFESA
PÚBLICA

JULIANO SOUSA BARROS
VITOR MAUÉS LOPES

AVALIAÇÃO DA CONDUTA TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA DO
CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA

Declaro junto a Coordenação do Trabalho de Curso do CESUPA que li a versão final do TC que tem como título: “AVALIAÇÃO DA CONDUTA TERAPÊUTICA PARA PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA DO CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS DO CESUPA” e considero que a mesma se encontra em condições de submissão à banca examinadora durante a Jornada de Defesa de Trabalho de Curso do Curso de Bacharelado em Medicina do Cesupa

Belém, ___/_____/_____

Prof. Dr. Paulo Henrique Pereira
Orientador