



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

BEATRIZ FILIPA DOS SANTOS MATOS

***Omecamtiv Mecarbil – um novo fármaco na melhoria  
da qualidade de vida em doentes com insuficiência  
cardíaca?***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:  
PROFESSOR DOUTOR PEDRO MONTEIRO  
DR. FRANCISCO CAMELO

FEVEREIRO/202



## Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Omecamtiv Mecarbil – um novo fármaco na melhoria da qualidade de vida em doentes com insuficiência cardíaca?

*Omecamtiv Mecarbil – a new drug to improve quality of life in patients with heart failure?*

Artigo Científico Original

Beatriz Filipa dos Santos Matos<sup>1</sup>, Francisco José Santiago Fernandes Amado Caramelo<sup>1</sup>, Pedro Filipe Lopes Silva Monteiro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Autor: Beatriz Filipa dos Santos Matos

Endereço de Correio Eletrónico: [biamatos97@gmail.com](mailto:biamatos97@gmail.com)



# ÍNDICE

RESUMO.....	11
PALAVRAS CHAVE .....	12
ABSTRACT.....	13
KEYWORDS .....	14
INTRODUÇÃO .....	15
MATERIAIS E MÉTODOS .....	19
1. Tipo de Estudo.....	19
2. Amostra .....	19
3. Recolha de Dados.....	19
3.1 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – 23 itens (KCCQ-23) .....	20
4. Análise Estatística .....	21
RESULTADOS.....	23
DISCUSSÃO .....	28
Limitações do estudo.....	33
CONCLUSÃO .....	35
AGRADECIMENTOS .....	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
ANEXOS .....	43
ANEXO I – Parecer da Comissão de Ética do CHUC.....	43
ANEXO II – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – 23 itens .....	45
ANEXO III – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – 12 itens .....	49



## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da idade, tempo de tratamento, FEVE e BNP consoante a atribuição de tratamento .....	23
Tabela 2 – Distribuição das comorbilidades, classificação NYHA e fármacos consoante a atribuição de tratamento.....	24
Tabela 3 – Caracterização das pontuações do KCCQ no início do estudo consoante a atribuição de tratamento.....	25
Tabela 4 – Caracterização das pontuações do KCCQ no final do estudo consoante a atribuição de tratamento.....	26
Tabela 5 – Diferença entre as pontuações do KCCQ no final e no início do estudo consoante a atribuição de tratamento.....	27
Tabela 6 – Análise do Número de Hospitalizações por IC durante o estudo consoante a atribuição de tratamento.....	28
Tabela 7 – Análise do Número de Mortes por IC durante o estudo consoante a atribuição de tratamento.....	28





## QUADRO DE ABREVIATURAS

AIQ – Amplitude Interquartil  
ARAs - Antagonistas dos Recetores da Angiotensina  
ARM - Antagonistas dos Recetores dos Mineralocorticóides  
BB – Betabloqueantes  
BNP – Peptídeo Natriurético do tipo B  
CDI – Cardiodesfibrilhador Implantável  
CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
CRT – Terapêutica de Ressincronização Cardíaca  
DFS - Domínio de Frequência dos Sintomas  
DLF - Domínio de Limitação Física  
DLS - Domínio de Limitação Social  
DQV - Domínio de Qualidade de Vida  
ECR – Ensaio Clínico Randomizado  
FDA – *US Food And Drug Administration*  
FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo  
IECA - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina  
INRA – Inibidores da Neprilisina e dos Recetores de Angiotensina  
iSGLT2 - Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2  
IC – Insuficiência Cardíaca  
ICrFE - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Reduzida  
KCCQ - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*  
NYHA – *New York Heart Association*  
OM – Omecamtiv Mecarbil  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PB - Placebo  
rFEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Reduzida  
SFS – Score de Frequência dos Sintomas  
SLF – Score de Limitação Física  
SLS - Score de Limitação Social  
SQV - Score de Qualidade de Vida  
SSC – Score Sumário Clínico  
SST – Score Sumário Total  
SU – Serviço de Urgência



## RESUMO

**Introdução:** A Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo reduzida (ICrFE) é uma síndrome com grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Grande parte dos doentes que sofrem desta patologia dão maior importância à qualidade de vida comparativamente à longevidade. No entanto, a maioria dos fármacos aprovados para o tratamento desta patologia visa reduzir a mortalidade e hospitalizações dos doentes. Omecantiv Mecarbil (OM) é um novo fármaco ativador da miosina cardíaca que demonstrou melhoria da função sistólica e da remodelação ventricular, bem como diminuição dos peptídeos natriuréticos. Assim, o presente estudo pretende analisar o impacto deste novo fármaco na qualidade de vida dos doentes que completaram o Ensaio Clínico Randomizado (ECR) GALACTIC- HF no CHUC.

**Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo. A amostra incluiu todos os doentes que completaram o ECR GALACTIC-HF no CHUC ou que faleceram no decorrer do mesmo. Além disso, os doentes incluídos apresentavam respostas ao *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-23)* aquando da randomização e realizaram a Consulta de Fim de Estudo. Foram recolhidas as respostas ao KCCQ-23 no início e no final do ECR e, com base nas mesmas, foram calculados os scores referentes à versão curta do questionário, KCCQ-12. Utilizou-se o SPSS para realizar a análise descritiva e inferencial da amostra.

**Resultados:** A amostra foi constituída por 31 doentes no total, 11 dos quais tomaram OM (grupo experimental) e 20 tomaram placebo (PB) (grupo controlo), durante uma mediana de 21 e 28 meses, respetivamente. O OM não demonstrou melhoria estatisticamente significativa em nenhum dos scores do KCCQ face ao placebo. A diferença mais relevante diz respeito ao Score de Qualidade de Vida, em que se observou uma diminuição de 5,58 pontos no grupo a tomar OM e um aumento de 8,75 pontos no grupo a tomar PB, correspondendo a uma diferença de -14,43 pontos ( $p=0,199$ ). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no número de hospitalizações por IC ( $p=0,500$ ), nem no número de mortes por IC ( $p=0,601$ ).

**Discussão:** Apesar de a diferença entre os 2 grupos no Score de Qualidade de Vida não ser estatisticamente significativa, é considerada uma diferença clinicamente relevante moderada a grande, favorecendo a toma do placebo. O facto de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos scores vai ao encontro dos resultados do estudo GALACTIC-HF. No entanto, o estudo COSMIC-HF demonstrou benefício do OM no Score Total de Sintomas ( $p=0,03$ ), em que se verificou uma melhoria moderada a grande clinicamente relevante na frequência e gravidade dos sintomas.

**Conclusão:** O fármaco OM não demonstrou melhoria na Qualidade de Vida dos doentes com ICrFE.

**PALAVRAS CHAVE:** Omecamtiv Mecarbil, Ativador da Miosina Cardíaca, Qualidade de Vida, Insuficiência Cardíaca, Fração de Ejeção Reduzida, GALACTIC-HF.

## ABSTRACT

**Introduction:** Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction (HFrEF) is a syndrome that has a serious impact on the quality of life of patients. Most patients who suffer from this condition give greater importance to their quality of life compared to their longevity. However, most drugs approved for treatment aim to reduce mortality and hospitalizations. Omecamtiv Mecarbil (OM) is a new cardiac myosin activator drug that has been shown to improve systolic function and ventricular remodeling as well as decreasing natriuretic peptides. Therefore, our study aims to analyze the impact of this new drug on the quality of life of patients who completed the Randomized Clinical Trial (RCT) GALACTIC-HF at CHUC.

**Materials and Methods:** This is a retrospective observational study. The sample included all patients who completed the GALACTIC-HF RCT at CHUC or who died during it. In addition, patients included in our study have responded to the *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-23)* during randomization and have completed the End-of-Study Assessment. The responses to the KCCQ-23 were collected at the beginning and at the end of the RCT and based on their answers the scores referring to the short version of the questionnaire, KCCQ-12, were calculated. SPSS was used to perform the descriptive and inferential analysis of the sample.

**Results:** The sample consisted of a total of 31 patients, of whom 11 took OM (experimental group) and 20 took placebo (control group) for a median of 21 and 28 months, respectively. OM showed no statistically significant improvement in any of the KCCQ scores compared to placebo. The most relevant difference concerns the Quality of Life Score of the patients, in which an average decrease of 5.58 points was observed in the group taking OM while there was an average increase of 8.75 points in the group taking placebo, corresponding to a difference of -14.43 points ( $p=0.199$ ). No statistically significant differences were found in the number of hospitalizations for HF ( $p=0.500$ ), nor in the number of deaths due to HF ( $p=0.601$ ).

**Discussion:** Although the difference between the 2 groups in the Quality of Life Score is not statistically significant, the clinical difference is considered to be relevantly moderate to large, favoring taking placebo. The fact that no statistically significant differences were found in any

of the scores is consistent with the results of the GALACTIC-HF study. However, the COSMIC-HF study demonstrated a benefit of OM compared to placebo on the Total Symptom Score ( $p=0.03$ ), with clinically relevant moderate to large improvement in symptom frequency and severity.

**Conclusion:** The drug OM showed no improvement in the Quality of Life of patients with Heart Failure with reduced LVEF.

**KEYWORDS:** Omecamtiv Mecarbil, Cardiac Myosin Activator, Quality of Life, Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, GALACTIC-HF.

## INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é definida, segundo a *European Society Of Cardiology*®, como uma síndrome caracterizada pela presença de sintomas típicos como dispneia, edemas dos membros inferiores e astenia, e que pode ser acompanhada por sinais clínicos como crepitações pulmonares e aumento da pressão venosa jugular. (1)

É causada por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, culminando numa diminuição do débito cardíaco e/ou elevação das pressões intracardíacas em repouso ou durante o esforço. (1)

A IC compreende uma grande variedade de doentes, sendo que estes podem ter uma Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) normal ( $\geq 50\%$ ), uma FEVE intermédia (entre 40-49%) ou uma FEVE reduzida ( $\leq 40\%$ ). (1)

Para que seja confirmado o diagnóstico de IC com FEVE reduzida (rFEVE), é necessário a presença de sintomas e/ou sinais típicos de IC e a presença de FEVE  $\leq 40\%$ , que é obtida normalmente pela ecocardiografia. (1)

Maioritariamente, a IC ocorre devido a disfunção sistólica, diastólica ou ambas. No entanto, patologia das válvulas, pericárdio e endocárdio, bem como anormalidades do ritmo cardíaco e da condução podem também contribuir para esta patologia. (1)

Atualmente, é considerada um problema de saúde pública global afetando cerca de 26 milhões de pessoas em todo o Mundo. É a principal causa de hospitalização nos EUA e na Europa representando aproximadamente 1 milhão de admissões hospitalares como diagnóstico primário e 1 a 2 % de todas as hospitalizações. (2)

A prevalência estimada de IC em Portugal é de 5,2%, correspondendo a cerca de 400 000 indivíduos adultos a sofrer desta síndrome. (3)

Devido a alterações demográficas esperadas, associadas a um envelhecimento da população, espera-se encontrar um número importante de portugueses com esta patologia que poderá chegar a meio milhão até 2035. Para além disso, estima-se que as hospitalizações e mortalidade aumentem significativamente o impacto económico da IC. (4)

Face a estes números, pode-se concluir que se trata de uma doença com uma grande prevalência a nível global, e com grande impacto na economia devido ao grande número de internamentos, pelo que reforça a importância de investir em fármacos e terapias que melhorem os *outcomes* desta síndrome.

Há 3 objetivos principais no tratamento desta patologia, nomeadamente reduzir a mortalidade, prevenir hospitalizações recorrentes devido a descompensação da doença e, por último, a melhoria do estado clínico, capacidade funcional e qualidade de vida do doente. (1)

A farmacoterapia é a base do tratamento da IC com FEVE reduzida (ICrFE) devendo ser implementada antes de considerar terapêutica com dispositivos ou outras intervenções não farmacológicas. (1)

Os fármacos Antagonistas dos Recetores da Angiotensina (ARAs), os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina, os Inibidores da Neprilisina e dos Recetores da Angiotensina (INRA), os Betabloqueantes (BB) e, por último, os Antagonistas dos Recetores dos Mineralocorticóides (ARM), demonstraram que melhoram a sobrevivência, reduzem o risco de hospitalizações por IC e reduzem os sintomas em doentes com ICrFE. (1)

Mais recentemente, foi também demonstrado que a adição dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (dapagliflozina e empagliflozina) à terapêutica com IECA/INRA/BB/ARM diminui o risco de morte cardiovascular e de agravamento da IC em doentes com ICrFE, independentemente de terem Diabetes Mellitus ou não. (1)

Os fármacos têm sido aprovados com base na redução da mortalidade e hospitalizações, sendo poucos os medicamentos autorizados com indicação para a melhoria de sintomas como a dispneia e o edema. Contudo, os doentes com IC experienciam uma grande sobrecarga de sintomas e limitações funcionais, sendo que dão grande valor à melhoria da qualidade de vida. Em alguns casos, os doentes podem mesmo considerar um possível risco na diminuição da sua esperança de vida, ou um risco desconhecido, se tiverem uma melhoria na sua qualidade de vida. (5)

Deste modo, para além dos *endpoints* tradicionais como a hospitalização e mortalidade, *outcomes* centrados nos doentes devem ser projetados de forma abrangente e longitudinalmente de modo a capturar o peso do agravamento da IC (prejuízos na qualidade de vida e limitação funcional). (2)



A OMS definiu qualidade de vida como a percepção do indivíduo da sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações. (6)

Os doentes com insuficiência cardíaca experienciam frequentemente sintomas depressivos e diminuição da sua qualidade de vida. (7) Em geral os doentes atribuem mais peso à qualidade de vida do que à longevidade. (8)

Recentemente, a FDA defendeu que um medicamento poderá ser potencialmente aprovado com base apenas na melhoria do estado de saúde do doente. (5)

Tendo em conta, esta informação torna-se imperioso a investigação de novos fármacos que tenham impacto na qualidade de vida dos doentes com IC.

O Omecamtiv Mecarbil (OM) é um novo fármaco ativador de miosina que aumenta a contratilidade cardíaca. Liga-se seletivamente à miosina cardíaca aumentando o número de cabeças da miosina que se pode ligar ao filamento de actina e iniciar, deste modo, uma forte contração no início da sístole. (9)

A administração intravenosa de OM em doentes com ICrFE estabilizada, demonstrou melhorar a função cardíaca ao aumentar o tempo de contração sistólica do ventrículo esquerdo e o volume sistólico. (10)

Estes dados foram também comprovados pela administração do fármaco durante 20 semanas, bem como uma diminuição dos níveis de peptídeos natriuréticos plasmáticos, frequência cardíaca e diminuição do volume ventricular esquerdo sistólico e diastólico, o que demonstra benefício na reversão da remodelação cardíaca que é consequência dos mecanismos compensatórios da IC. (11)

O estudo GALACTIC-HF corresponde a um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) de fase 3 conduzido entre 2017 e 2020, sendo que o fármaco OM demonstrou ser superior ao placebo na diminuição do risco do *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou ida ao SU por IC (o primeiro que ocorrer). (9)

No entanto, neste estudo não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos na melhoria da frequência e gravidade dos sintomas entre a semana 1 do ECR e a semana 24. (9)

Deste modo, o objetivo do presente estudo visa averiguar o impacto do Omecamtiv Mecarbil na qualidade de vida dos doentes com ICrFE, que concluíram o Ensaio Clínico Randomizado GALACTIC-HF no CHUC, com base na comparação das respostas ao *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)* na semana 1 do estudo/randomização e das últimas respostas recolhidas, analisando todos os parâmetros deste questionário.

Como objetivos secundários, pretende-se caracterizar a amostra no início do estudo e analisar as diferenças entre o número de hospitalizações e o número de mortes por IC entre o grupo que tomou OM e o grupo que tomou placebo.

# **MATERIAIS E MÉTODOS**

## **1. Tipo de Estudo**

Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo.

Este estudo foi submetido à comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), tendo obtido parecer favorável. (Anexo I)

## **2. Amostra**

Foram incluídos na amostra todos os doentes que participaram no Ensaio Clínico Randomizado GALACTIC-HF no CHUC, que decorreu entre 2017 e 2020, que tinham respostas ao KCCQ-23 no início do estudo aquando da randomização/semana 1, que concluíram o mesmo realizando a Consulta de Fim de estudo ou que faleceram durante o decorrer do ECR.

Doentes que descontinuaram a toma do placebo ou princípio ativo, apesar de manterem o seguimento no estudo e doentes que decidiram abandonar o mesmo, foram excluídos da amostra.

## **3. Recolha de Dados**

Foram consultados os processos clínicos de 31 doentes elegíveis para o presente estudo. Procedeu-se à recolha de dados referentes à idade, sexo, atribuição de tratamento, o número de hospitalizações e a ocorrência de evento mortal por IC, os valores da FEVE e do BNP no início do estudo, a classificação NYHA inicial e final de cada doente, as suas comorbilidades e medicação e, por último, as respostas ao KCCQ-23 aquando da randomização/semana 1 bem como as últimas respostas recolhidas.

Após a recolha de dados, formaram-se 2 grupos de acordo com a atribuição de tratamento, o grupo controlo constituído pelos doentes cuja a atribuição de tratamento foi a toma de placebo, e o grupo experimental cuja a atribuição de tratamento foi a toma de Omecamtiv Mecarbil.

### **3.1 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – 23 itens (KCCQ-23)**

O KCCQ-23 (Anexo II) foi um dos instrumentos utilizados no ensaio clínico para a recolha de dados e corresponde a um questionário específico para avaliar a Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde em doentes com IC. É constituído por 23 itens divididos em 7 domínios: Limitação Física (pergunta 1), Estabilidade dos Sintomas (pergunta 2), Frequência dos Sintomas (perguntas 3, 5, 7 e 9), Gravidade dos Sintomas (perguntas 4, 6 e 8), Qualidade de Vida (perguntas 12, 13 e 14), Autoeficácia (perguntas 10 e 11) e, por último, Limitação Social (pergunta 15). (12)

De modo a facilitar a utilização do KCCQ-23 na prática clínica, foi criada uma versão curta deste questionário com apenas 12 questões, KCCQ-12 (Anexo III). Inclui 4 domínios, nomeadamente, a Limitação Física (pergunta 1), a Frequência dos Sintomas (Perguntas 2, 3, 4 e 5), a Qualidade de Vida (perguntas 6 e 7) e a Limitação Social (Pergunta 8). Esta versão foi validada e preserva as propriedades psicométricas da versão original. (13)

O Domínio de Limitação Física (DLF) avalia limitações específicas (ex: tomar banho, andar); por sua vez o Domínio de Frequência dos Sintomas (DFS) avalia o número de vezes que sintomas como o cansaço e a dispneia afetaram a vida do doente; o Domínio de Qualidade de Vida (DQV) avalia a perceção do doente em relação ao desânimo com a sua doença; por último, o Domínio de Limitação Social (DLS) tem como objetivo avaliar como é que a doença afeta o estilo de vida dos doentes. (13)

Com base nas respostas ao KCCQ-23 foram recolhidas as que constam na versão de 12 itens, uma vez que é esta a versão mais frequentemente utilizada na prática clínica, e foi realizada a pontuação das mesmas.

Tendo por base as respostas do KCCQ-12 é possível obter a pontuação dos diferentes domínios e ainda dois scores, o Score Sumário Clínico (SSC) que corresponde à soma da pontuação do Domínio da Limitação Física e da Frequência dos Sintomas, e o Score Sumário Total (SST) que corresponde à soma da pontuação dos domínios da Limitação Física, Frequência dos Sintomas, Qualidade de Vida e Limitação Social. (14)

Para facilitar a interpretação da pontuação, todos os domínios e scores são apresentados numa escala de 0 a 100, onde pontuações mais baixas representam sintomas e/ou limitações mais severas e uma pontuação de 100 representa ausência de sintomas e limitações e, portanto, uma excelente qualidade de vida. Podem ser ainda divididos em 4

categorias de estado de saúde consoante a pontuação, nomeadamente de 0 a 24 – muito mau a mau; 25 a 49 – mau a razoável; 50 a 74 - razoável a bom; 75 a 100 – bom a excelente. (14)

#### **4. Análise Estatística**

As informações obtidas foram introduzidas de forma anonimizada numa base de dados.

A análise descritiva e inferencial foi realizada com recurso ao programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Software* para o Windows Versão 28, tendo sido calculadas as frequências e percentagens das variáveis categóricas e as médias, desvio-padrão, mediana e a amplitude interquartil (AIQ) das variáveis quantitativas.

Procedeu-se à avaliação da normalidade das variáveis utilizando o Teste de *Shapiro-Wilk*. De seguida, foi utilizado o Teste Não paramétrico de *Mann-Whitney* para comparar as variáveis que não seguiam uma distribuição normal. O Teste *T de Student para amostras independentes* foi utilizado para a variável que se ajustou a uma distribuição normal. Para as variáveis categóricas foi utilizado o Teste *Exato de Fisher*.

Foi considerado um Intervalo de Confiança de 95% e um valor estatisticamente significativo para um  $p < 0,05$ .



## RESULTADOS

A amostra foi constituída por 31 doentes no total, 11 tomaram o fármaco em estudo correspondendo ao grupo experimental e os restantes 20 tomaram placebo, constituindo assim o grupo controlo.

Os doentes incluídos eram maioritariamente do sexo masculino, 81,8% no grupo a tomar OM e 90,0% no grupo a tomar placebo (p=0,601).

Tabela 1 – Caracterização da idade, tempo de tratamento, FEVE e BNP consoante a atribuição de tratamento

	OM (n=11)		PB (n=20)		p-valor
	Média ± Desvio Padrão	Mediana (AIQ)	Média ± Desvio Padrão	Mediana (AIQ)	
<b>Idade (anos)</b>	68,91 ± 11,18	72,00 (24,00)	65,10 ± 9,09	65,00 (13,00)	0,312
<b>Tempo de tratamento (meses)</b>	22,36 ± 7,23	21,00(10,00)	26,60 ± 6,54	28,00 (12,25)	0,246
<b>FEVE (%)</b>	26,18 ± 6,48	25,00 (12,00)	26,95 ± 5,45	26,50 (10,00)	0,728
<b>BNP (pg/mL)</b>	238,96 ± 190,48	187,70 (209,8)	534,34 ± 862,47	239,15 (292,60)	0,386

OM=Omecamtiv Mecarbil; PB=Placebo; AIQ=Amplitude Interquartil; FEVE=Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; BNP=Peptídeo Natriurético do tipo B

A média de idades, do tempo de tratamento e do valor da FEVE são semelhantes nos dois grupos, não havendo diferenças estatisticamente significativas. A média do valor de BNP no grupo controlo é cerca do dobro da do grupo experimental, contudo esta diferença não demonstrou ser estatisticamente significativa.

Tabela 2 – Distribuição das comorbilidades, classificação NYHA e fármacos consoante a atribuição de tratamento

Comorbilidades, n (%)	OM (n=11)	PB (n=20)	p-valor
<b>Hipertensão Arterial</b>	9 (81,82)	17 (85)	1,000
<b>Diabetes Mellitus</b>	5 (45,45)	7 (35)	0,705
<b>Enfarte Agudo do Miocárdio</b>	6 (54,54)	7 (35)	0,449
NYHA, n (%)			
<b>II</b>	10 (90,9)	15 (75,0)	0,383
<b>III</b>	1 (9,1)	5 (25,0)	
Fármacos, n (%)			
<b>IECA/ARA</b>	4 (36,4)	11 (55,0)	0,458
<b>BB</b>	10 (90,9)	20 (100,0)	0,355
<b>ARM</b>	10 (90,9)	15 (75,0)	0,383
<b>Diurético (sem ser ARM)</b>	11 (100,0)	20 (100)	-
<b>iSGLT2</b>	1 (9,1)	2 (10,0)	1,000
<b>INRA</b>	7 (63,6)	8 (40,0)	0,273
<b>CDI</b>	4 (36,4)	7 (35,0)	1,000
<b>CRT</b>	0 (0,0)	4 (20,0)	0,269

OM=Omecamtiv Mecarbil; PB=Placebo; NYHA=*New York Heart Association*; IECA=Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina; ARA=Antagonistas dos Recetores da Angiotensina; BB=Betabloqueantes; ARM=Antagonistas dos Recetores dos Mineralocorticóides; iSGLT2=Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2; INRA=Inibidor da Neprilisina e Recetor da Angiotensina; CDI=Cardiodesfibrilhador Implantável; CRT = Dispositivo de Ressincronização Cardíaca.

A maioria dos doentes apresenta hipertensão arterial, um dos fatores de risco cardiovascular que pode estar subjacente à IC. Por sua vez, cerca de metade dos doentes do grupo experimental têm Diabetes Mellitus e tiveram um Enfarte Agudo do Miocárdio. No grupo controlo este número é ligeiramente menor, no entanto, não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a estas patologias entre os grupos.

Relativamente à classificação NYHA, percentualmente existem mais doentes com classificação II no grupo experimental comparativamente com o grupo placebo, o que sugere sintomas mais leves nesse grupo. Contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Observa-se que a maioria dos doentes se encontrava a fazer terapêutica médica otimizada para a IC, não se registando diferenças relevantes entre os 2 grupos. Apenas três doentes estavam a realizar terapêutica com iSGLT2 o que pode ser explicado pelo facto de a sua utilização só ter sido introduzida pouco tempo antes do início do ECR.



Tabela 3 – Caracterização das pontuações do KCCQ no início do estudo consoante a atribuição de tratamento

KCCQ Inicial	OM (n=11)		PB (n=20)		p-valor
	Média ± Desvio Padrão	Mediana (AIQ)	Média ± Desvio Padrão	Mediana (AIQ)	
<b>SLF</b>	85,23 ± 16,6	91,67 (25,00)	72,08 ± 18,98	75,00 (29,17)	0,064
<b>SFS</b>	90,72 ± 7,3	91,67 (20,83)	74,58 ± 13,91	75,00 (19,27)	<b>0,001</b>
<b>SQV</b>	64,77 ± 27,28	75,00 (50,00)	51,88 ± 26,37	50,00 (46,88)	0,216
<b>SLS</b>	82,58 ± 19,88	83,33 (33,33)	63,96 ± 29,81	70,83 (57,29)	0,086
<b>SSC</b>	87,97 ± 9,22	89,58 (14,58)	73,33 ± 14,76	75,00 (21,87)	<b>0,006</b>
<b>SST</b>	93,21 ± 12,68	84,03 (25,69)	68,19 ± 16,34	67,01 (19,79)	<b>0,013</b>

OM=Omecantiv Mecarbil; PB=Placebo; KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SLF=Score de Limitação Física; SFS=Score de Frequência de Sintomas (SFS); SQV=Score de Qualidade de Vida; SLS=Score de Limitação Social; SSC=Score Sumário Clínico; SST=Score Sumário Total; AIQ=Amplitude Interquartil.

- **Score de Limitação Física (SLF)**

Não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre a pontuação dos dois grupos ( $p=0,064$ ). Contudo, os doentes que pertencem ao grupo experimental apresentavam pontuações superiores às do grupo controlo sugerindo que tinham menor limitação física no início do estudo. A diferença entre as medianas era de **16,67** pontos.

- **Score de Frequência de Sintomas (SFS)**

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com um valor  $p$  de 0,001, portanto, os doentes do grupo experimental apresentavam menos sintomas e estes eram mais ligeiros tendo uma média de **16,14** pontos superior à do grupo controlo.

- **Score de Qualidade de Vida (SQV)**

Este foi o domínio que apresentou médias e medianas com valores de pontuação mais baixas em ambos os grupos, no entanto, não se constatou uma diferença estatisticamente significativa. A diferença entre as medianas foi de **25,00** pontos e, portanto, os doentes do grupo controlo tinham uma pior perceção em relação à sua qualidade de vida.

- **Score da Limitação Social (SLS)**

Apesar de não ter sido encontrada uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,086$ ), mais uma vez, os doentes do grupo experimental apresentavam em média pontuações mais altas do que o grupo controlo. Este facto sugere que a IC afetava menos o estilo de vida dos doentes do grupo experimental. A diferença entre as medianas de ambos os grupos foi de **12,50** pontos.

- **Score Sumário Clínico (SCS)**

Em média os doentes que tomaram OM tinham uma pontuação superior à do grupo que tomou placebo. A diferença entre medianas era de **14,58** pontos tendo sido considerada estatisticamente significativa ( $p=0,006$ ).

- **Score Sumário Total (SST)**

Tal como no score anterior observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,013$ ), sendo que o grupo experimental apresenta pontuações consideravelmente superiores às dos doentes do grupo controlo havendo uma diferença de **17,02** pontos na mediana.

Tabela 4 – Caracterização das pontuações do KCCQ no final do estudo consoante a atribuição de tratamento

KCCQ Final	OM (n=11)		PB (n=20)		p-valor
	Média ± Desvio Padrão	Mediana (AIQ)	Média ± Desvio Padrão	Mediana (AIQ)	
<b>SLF</b>	77,27 ± 31,2	83,33 (33,33)	67,5 ± 25,02	66,67 (40,63)	0,190
<b>SFS</b>	78,22 ± 27,38	91,67 (25,00)	74,90 ± 20,93	82,29 (32,29)	0,384
<b>SQV</b>	59,09 ± 27,44	62,50 (37,50)	60,62 ± 24,43	62,50 (34,38)	0,950
<b>SLS</b>	78,03 ± 30,79	83,33 (33,33)	65,00 ± 26,85	58,33 (47,92)	0,139
<b>SSC</b>	77,75 ± 27,77	89,58 (19,79)	71,20 ± 20,75	70,83 (28,13)	0,207
<b>SST</b>	74,68 ± 27,48	85,42 (29,89)	68,40 ± 20,57	66,67 (31,08)	0,256

OM=Omecamtiv Mecarbil; PB=Placebo; KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SLF=Score de Limitação Física; SFS=Score de Frequência de Sintomas (SFS); SQV=Score de Qualidade de Vida; SLS=Score de Limitação Social; SSC=Score Sumário Clínico; SST=Score Sumário Total; AIQ=Amplitude Interquartil.

No final do estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as pontuações dos 2 grupos em nenhum dos scores. No entanto, é visível que os doentes do grupo experimental continuavam, no geral, a apresentar pontuações mais altas do que os doentes do grupo controlo sendo a diferença entre as medianas de **16,66** pontos para o SLF, **9,38** pontos para o SFS, **25,00** para o SLS, **18,75** para o SSC e por último de **18,75** para o SST.

Houve uma diferença de **-1,53** pontos entre as médias do SQV.

A tabela 5 apresenta os resultados da análise estatística da diferença entre as pontuações do KCCQ-12 no final do estudo e no início do estudo, comparando o grupo que tomou OM e o grupo que tomou placebo.

Tabela 5 – Diferença entre as pontuações do KCCQ no final e no início do estudo consoante a atribuição de tratamento

KCCQ	OM (n=11)		PB (n=20)		p-valor
	Média ± Desvio Padrão	Mediana (AIQ)	Média ± Desvio Padrão	Mediana (AIQ)	
<b>SLF</b>	-7,95 ± 18,49	0,00 (20,83)	-4,58 ± 27,86	-4,17 (35,42)	0,575
<b>SFS</b>	-12,50 ± 28,94	-4,17 (35,42)	0,31 ± 17,01	-3,12 (23,44)	0,229
<b>SQV</b>	-5,68 ± 22,61	-12,50(37,50)	8,75 ± 32,21	0,00 (68,75)	0,199
<b>SLS</b>	-4,54 ± 18,01	0,00 (25,00)	1,04 ± 31,64	0,00 (41,67)	0,883
<b>SSC</b>	-10,23 ± 21,54	-5,21 (20,83)	-2,14 ± 18,61	-1,56 (20,83)	0,264
<b>SST</b>	-8,52 ± 19,19	-6,25 (15,97)	0,21 ± 18,94	-2,08 (22,22)	0,363

OM=Omecantiv Mecarbil; PB=Placebo; KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SLF=Score de Limitação Física; SFS=Score de Frequência de Sintomas (SFS); SQV=Score de Qualidade de Vida; SLS=Score de Limitação Social; SSC=Score Sumário Clínico; SST=Score Sumário Total; AIQ=Amplitude Interquartil.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos parâmetros avaliados.

No que diz respeito ao SLF, verificou-se uma diferença de **4,17** pontos entre as medianas do grupo experimental e do grupo controlo. Relativamente ao SFS, há uma diferença de **-1,05** pontos entre as medianas.

A maior diferença encontrada diz respeito ao SQV, em que os doentes apresentaram uma diminuição média de **5,68** pontos no grupo que tomou OM, enquanto que no grupo controlo em média houve um aumento da pontuação de cerca de **8,75** pontos, o que corresponde a

uma diferença de **-14,43** pontos entre os 2 grupos. Este facto sugere uma melhoria na perceção da qualidade vida dos doentes do grupo controlo comparativamente com os doentes do grupo experimental.

Pode-se também constatar que não se observaram diferenças nas medianas do SLS desde o início do estudo até ao seu final em ambos os grupos.

Por último, demonstrou-se uma diferença entre as medianas de **-3,65** pontos para o SSC e de **-4,17** para o SST.

Tabela 6 – Análise do Número de Hospitalizações por IC durante o estudo consoante a atribuição de tratamento

	OM (n=11)		PB (n=20)		p-valor
	Média ± Desvio Padrão	Mediana (IQR)	Média ± Desvio Padrão	Mediana (IQR)	
<b>Nº de Hospitalizações</b>	1,45 ± 2,07	0,00(4,00)	1,55 ± 1,67	1,00 (3)	0,500

OM=Omecantiv Mecarbil; PB=Placebo; AIQ=Amplitude Interquartil.

Relativamente ao número de hospitalizações por IC, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos durante a realização do estudo (p=500).

Tabela 7 – Análise do Número de Mortes por IC durante o estudo consoante a atribuição de tratamento

Morte, n (%)	OM (n=11)	PB (n=20)	p-valor
<b>Sim</b>	2 (18,2)	2 (10,0)	0,601
<b>Não</b>	9 (81,8)	18 (90,0)	

OM=Omecantiv Mecarbil; PB=Placebo.

Não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa no número de mortes devido a IC (p=0,601).

## DISCUSSÃO

As características da amostra são, no geral, semelhantes no início do estudo, exceto nas pontuações do KCCQ, em que o Score de Frequência dos Sintomas e os dois Scores Gerais apresentam diferenças estatisticamente significativas, sendo que o grupo experimental apresenta pontuações superiores às do grupo controlo. Assim, enquanto que os doentes que constituem o grupo experimental apresentavam, segundo as pontuações, um estado de saúde considerado como bom a excelente, os doentes do grupo controlo tinham em média um estado de saúde considerado como razoável a bom.

Deste modo, visto que os doentes do grupo controlo exibiam maioritariamente pontuações no patamar dos 50-74, estes teriam 1,5 maior risco de hospitalização comparativamente aos doentes do grupo experimental, que apresentavam sobretudo pontuações no patamar dos 75-100. (14)

Contudo, segundo os resultados do presente estudo, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa no número de hospitalizações no decorrer do mesmo.

Esta constatação pode, no entanto, ser explicada pelo facto de o grupo experimental ter demonstrado uma maior diminuição nas pontuações do questionário ao longo do estudo, sugerindo um maior agravamento do estado de saúde neste grupo, sendo que no final as diferenças entre as pontuações entre ambos os grupos são menores.

Observa-se que, tanto no início como no final do estudo, o parâmetro que demonstrou menores pontuações foi o Score de Qualidade de Vida dos doentes com IC. Este facto reforça o impacto que esta síndrome tem na vida dos doentes, bem como o peso dos seus sintomas, daí a importância de continuar a investigação de novos fármacos que não tenham apenas benefícios na mortalidade e hospitalizações, mas que melhorem também a sua qualidade de vida.

Curiosamente, apesar de as diferenças não serem estatisticamente relevantes constatou-se que em média o grupo experimental experienciou uma diminuição de cerca de 5,68 pontos no score de qualidade de vida, enquanto que no grupo controlo em média houve um aumento de 8,75 pontos.

Atualmente, foi proposto um limiar de mudança da pontuação, quer seja de melhoria ou deterioração, de 5 pontos como uma diferença clinicamente relevante apesar de pequena.

Por sua vez, uma mudança de 10 pontos na pontuação é considerada moderada a grande e uma diferença de 20 pontos ou mais é considerada de grande relevância clínica. (14)

Contudo, foi também demonstrado que mesmo alterações inferiores a 5 pontos são, por vezes, determinadas pelos doentes como clinicamente relevantes. (15)

Pode-se assim constatar que ambas as diferenças encontradas no SQV, apesar de não serem estatisticamente significativas, são consideradas como pequenas alterações clinicamente relevantes. Além disso, este foi o único score do presente estudo a demonstrar uma diferença clinicamente relevante entre o grupo a tomar OM e o grupo a tomar placebo, de cerca de 14,43 pontos.

Atendendo a que o grupo controlo apresentava menores pontuações no início do estudo, os doentes que tomaram placebo tinham à partida maior margem de melhoria do seu estado de saúde.

Tendo em conta os dados obtidos em estudos prévios, que demonstraram que a administração de OM levava a uma melhoria da função cardíaca, diminuição dos níveis de peptídeos natriuréticos e benefício na reversão da remodelação cardíaca, seria de esperar que estas alterações se refletissem numa melhoria dos sintomas dos doentes com IC. (10, 11) No entanto, no presente estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em nenhum score do KCCQ entre o grupo experimental e o grupo controlo.

Em contrapartida, no estudo COSMIC – HF foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos no Score Total de Sintomas ( $p=0,03$ ). Verificou-se um aumento de 9,9 pontos, o que sugere uma melhoria clinicamente relevante moderada a grande na frequência e peso dos sintomas dos doentes que tomaram o fármaco. Por sua vez, no que diz respeito ao Score de Limitação Física e Score Sumário Clínico, tal como no presente estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. No entanto, no estudo COSMIC-HF, os grupos que tomaram OM experienciaram um aumento da pontuação em ambos os scores, contrariamente ao presente estudo em que se observou uma diminuição média de 7,95 pontos no SLF e de 10,23 no SSC, sugerindo uma deterioração do estado de saúde destes doentes. (16)

Esta diferença pode ser explicada pelo facto de, no início do estudo supramencionado, as medianas das pontuações dos doentes no grupo experimental serem bastante mais baixas que as medianas dos doentes do presente estudo. Assim, tendo em conta que pontuações

mais baixas denotam maior frequência de sintomas a maiores limitações, os doentes que participaram no estudo COSMIC-HF tinham um estado de saúde pior e, por isso, apresentavam maior margem de melhoria de sintomas.

Outro aspeto que poderá estar implicado é o facto de que, no estudo COSMIC-HF, foi utilizado um tempo de intervalo para avaliação das pontuações de 20 semanas, enquanto que neste estudo a mediana de tratamento foi bastante mais longa. Por este motivo, neste espaço de tempo há uma maior progressão da doença e maior deterioração do estado de saúde dos doentes.

O facto de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas no Score de Frequência dos Sintomas no presente estudo, vai ao encontro dos dados publicados do estudo GALACTIC-HF, que demonstrou não existir benefício da toma de OM em relação ao placebo no Score de Sintomas Total. (9)

No que diz respeito ao número de mortes por IC, os resultados são também concordantes com o estudo GALACTIC-HF, em que não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa no número de mortes ( $p=0,86$ ). (9)

Importa comparar estes resultados com algumas das terapêuticas aprovadas para o tratamento da IC.

Relativamente a um dos fármacos mais recentemente aprovados, a dapagliflozina, foi demonstrado um aumento de 2.8, 2.5 e 2.3 pontos no Score Total de Sintomas, no Score Sumário Clínico e no Score Sumário Total, respetivamente ( $p<0,0001$  para todos). (17)

Estes valores diferem bastante dos resultados observados neste estudo, o que poderá ser explicado em parte pelo baixo número de participantes.

Por sua vez, os betabloqueantes são fármacos amplamente usados no tratamento da IC, tendo demonstrado redução da mortalidade e das hospitalizações, bem como benefício na função cardíaca. Contudo, uma meta-análise constatou que apesar de se ter verificado uma melhoria da Qualidade de Vida no grupo a tomar betabloqueantes comparativamente com o controlo, esta diferença não foi estatisticamente significativa. (18)

O fármaco sacubitril/valsartan corresponde a um INRA e demonstrou superioridade na melhoria da qualidade de vida relacionada com a saúde, comparativamente a doentes a

tomar Enalapril, sendo que se observou um aumento de 0,64 pontos versus -0,29 ( $p=0,008$ ) no Score Sumário Clínico e de 1,13 versus -0,14 ( $p<0,001$ ) no Score Sumário Total. (19)

Apesar de terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas tanto para a dapagliflozina como para o fármaco sacubitril/valsartan, estas diferenças não atingem o limiar de 5 pontos habitualmente considerado como clinicamente relevante. Este facto volta a reforçar a importância de investir em fármacos que tenham um impacto clínico relevante na qualidade de vida dos doentes.



## **Limitações do estudo**

O presente estudo apresenta algumas limitações sendo uma delas o tamanho da amostra não ser suficientemente representativo da população. Além disso, só foi feita a recolha de dados dos doentes que participaram no ensaio clínico de um hospital do conselho de Coimbra, o que pode ser considerado um viés de seleção. (20)

Por outro lado, os doentes que aceitam participar em Ensaio Clínicos são normalmente pessoas que tem mais disponibilidade, preocupam-se mais com a sua saúde e apresentam qualidade de vida superior à das pessoas que não aceitam participar neste tipo de estudos, pelo que este facto pode enviesar os resultados e não representar a população. (20)

A resposta ao KCCQ tem em conta os sintomas dos doentes nos 15 dias anteriores ao preenchimento do questionário pelo que pode também estar presente o viés de memória. (20)

O facto de não ter tido acesso ao tempo desde o diagnóstico de IC é também uma limitação do estudo, uma vez que, sendo a IC uma doença crónica, à medida que a doença progride, o estado funcional declina resultando em múltiplas hospitalizações por IC. (21)

Além disso, não foram recolhidos dados como a etiologia da IC e raça dos doentes pelo que não foi possível caracterizar bem a amostra no que diz respeito a estes dois parâmetros.

Tendo em conta que os doentes apresentam no geral múltiplas comorbilidades que podem causar sintomas semelhantes ao da IC, pode funcionar como um fator de confundimento na avaliação dos mesmos. Analogamente, visto que os doentes na maioria são polimedicados, os efeitos secundários e interações dos fármacos podem também mimetizar estes sintomas, levando a enviesamento da percepção e atribuição de causa dos mesmos.



## **CONCLUSÃO**

O estudo demonstrou não existir benefício na toma de OM em relação ao placebo no que diz respeito à qualidade de vida dos doentes, ao número de hospitalizações e ao número de mortes por IC.

Apesar de não ser estatisticamente significativa, foi encontrada uma diferença clinicamente relevante moderada a grande no Score de Qualidade de Vida entre o grupo experimental e o grupo controlo, sugerindo maior benefício ao placebo.

Deste modo, são necessários mais estudos para analisar este Score utilizando uma amostra de maior dimensão e representatividade de forma atingir-se maior poder estatístico.

O facto de o Score de Qualidade de Vida ter sido o que apresentou piores pontuações em ambos os grupos reforça a importância de se investir em fármacos que tenham maior impacto na Qualidade de Vida destes doentes.



## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor Pedro Monteiro e ao Doutor Francisco Caramelo agradeço toda a disponibilidade e auxílio durante a realização deste projeto, por me ajudarem a ultrapassar os obstáculos que se interpuseram e por todo o conhecimento exímio que me transmitiram.

Aos meus pais agradeço o facto de me terem ensinado a nunca desistir, a ser persistente e dedicada, dando sempre o melhor de mim para alcançar os meus objetivos.

À Andreia Lobo agradeço todo o incentivo na realização deste projeto

Ao Rúben Lobo agradeço todas as palavras de apoio, todos os desabafos e conselhos durante todos estes anos.

Ao Gustavo Madureira agradeço toda a ajuda na realização deste trabalho, por me encorajar sempre a ser melhor e, principalmente, por ter sido o meu porto de abrigo ao longo deste percurso.

Aos meus tios e restante família agradeço todos os bons momentos e memórias que me proporcionaram e todas as gargalhadas vividas.

Aos profissionais da Unidade de Investigação Clínica em Cardiologia agradeço o apoio prestado.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200.
2. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33.
3. SPC – Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Registo Nacional de Insuficiência Cardíaca [documento na internet] SPC; [citado 22 dez 2021]; Disponível em: <https://spc.pt/portfolio-item/registo-nacional-de-insuficiencia-cardiaca/>
4. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(2):97-104.
5. Fiuza M, Lowy N, Stockbridge N, Sbolli M, Latta F, Lindenfeld J, et al. Endpoints in Heart Failure Drug Development: History and Future. *JACC Heart Fail*. 2020;8(6):429-40.
6. Canavarro MC, Pereira M, Moreira H, Paredes T. Qualidade de Vida e Saúde: Aplicações do WHOQOL. *Alicerces*. 2010;III(3):243–68.
7. Sacco SJ, Leahey TM, Park CL. Meaning-making and quality of life in heart failure interventions: a systematic review. *Qual Life Res*. 2019;28(3):557-65.
8. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttik ML, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1113-21.
9. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16.

10. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M, Filippatos GS, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(12):1444-55.
11. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF, Jr., Cleland JG, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10062):2895-903.
12. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-55.
13. Spertus JA, Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(5):469-76.
14. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold SV. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2379-90.
15. Butler J, Khan MS, Mori C, Filippatos GS, Ponikowski P, Comin-Colet J, et al. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):999-1005.
16. Felker GM, Solomon SD, McMurray JJV, Cleland JGF, Abbasi SA, Malik FI, et al. Effects of Omecamtiv Mecarbil on Symptoms and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the COSMIC-HF Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(12):e007814.
17. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation*. 2020;141(2):90-9.
18. Dobre D, van Jaarsveld CH, deJongste MJ, Haaijer Ruskamp FM, Ranchor AV. The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(2):152-9.



19. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail.* 2017;10(8):e003430
20. Botelho F, Silva C, Cruz F, Urologia AH De, Botelho F. Epidemiologia explicada – Viéses. *Acta Urol.* 2010;47–52
21. Chaudhry SP, Stewart GC. Advanced Heart Failure: Prevalence, Natural History, and Prognosis. *Heart Fail Clin.* 2016;12(3):323-33.



# ANEXOS

## ANEXO I – Parecer da Comissão de Ética do CHUC



SNS SERVIÇO NACIONAL  
DE SAÚDE



### Comissão de Ética para a Saúde

Visto/ À U.I.D.  
para difusão  
Dr. Nuno Deveza  
Diretor Clínico  
SUA REFERÊNCIA  
C.E.S. - E.P.E.

SUA COMUNICAÇÃO DE

Exmo. Senhor  
Dr. Nuno Deveza  
Digmº Diretor Clínico do CHUC

NOSSA REFERÊNCIA  
N.º 416/CES

DATA  
02-12-2021

Proc.Nº **OBS.SF.153-2021**

**PI OBS.SF.153-2021 "Omeamtiv Mecarbil - um novo fármaco na melhoria da qualidade de vida em doentes com insuficiência cardíaca?"**

**OMECAMTIV MECARBIL - A NEW DRUG TO IMPROVE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE?"**

**Entrada na UID:** 06-08-2021

**Entrada na CES:** 07-10-2021

**Investigador/a/es:** BEATRIZ FILIPA DOS SANTOS MATOS, Aluna Mestrado Integrado em Medicina

**Coordenador/a/es:** PEDRO FILIPE LOPES DA SILVA MONTEIRO

**Co-Investigador/a/es:** FRANCISCO JOSÉ SANTIAGO FERNANDES AMADO CAMELO

**Promotor:** Não se aplica

**Serviço de Realização:** Serviço de CARDIOLOGIA

Cumprе informar Vossa Ex.ª que a CES - Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, reunida em 17 de Novembro de 2021, após reapreciação do projeto de investigação supra identificado, emitiu o seguinte parecer:

*"A Comissão considera que se encontram respeitados os requisitos éticos adequados à realização do estudo, pelo que emite parecer favorável ao seu desenvolvimento no CHUC. Contudo, sugere-se que o responsável pelo tratamento de dados seja o investigador orientador".*

Mais informa que a CES do CHUC deverá ser semestralmente atualizada em relação ao desenvolvimento dos estudos favoravelmente analisados e informada da data da conclusão dos mesmos, que deverá ser acompanhada de relatório final.

Com os melhores cumprimentos,

A Comissão de Ética para a Saúde do CHUC, E.P.E.

*Margarida Silvestre*

Prof. Doutora Margarida Silvestre  
Presidente

CES do CHUC: Prof. Doutora Margarida Silvestre, En.º Adélio Tinoco Mendes, Dra. Cláudia Santos, Dra. Isabel Gomes, Dra. Isabel Ventura, Rev. Pe. Doutor Nuno dos Santos, Dr. Pedro Lopes, Doutora Teresa Lapa, Dra. Teresa Monteiro

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra  
Praçeta Prof. Mota Pinto, 3000 - 075 Coimbra, PORTUGAL  
TEL + 351 239 400 400 - EMAIL [secetica@chuc.min-saude.pt](mailto:secetica@chuc.min-saude.pt) - [www.chuc.min-saude.pt](http://www.chuc.min-saude.pt)

1/1



## ANEXO II – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – 23 itens

As seguintes perguntas referem-se à sua insuficiência cardíaca e como a doença poderá afetar a sua vida. Estas informações irão manter-nos informados de como você se sente e se é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Por favor, leia e responda às seguintes questões. Não existem perguntas certas ou erradas. Marque a resposta que melhor se aplica a si. Por favor tente responder o melhor que puder. Por favor, coloque um e só um X no  em cada alínea das seguintes questões:

- 1. A insuficiência cardíaca afeta pessoas diferentes de diferentes maneiras. Algumas sentem falta de ar, outras sentem-se cansadas. Indique o quanto está limitado pela sua insuficiência cardíaca (falta de ar ou cansaço) na sua capacidade em realizar as seguintes atividades nas últimas 2 semanas.**

Atividade	Extremamente limitada	Muito limitada	Moderadamente limitada	Ligeiramente limitada	Nada limitada	Limitada por outra razão ou não faz esta atividade
Vestir-se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomar banho/duche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andar cerca de 500 metros em terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fazer trabalhos pesados em casa ou carregar compras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subir um lance de escadas sem parar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andar depressa ou correr (como se fosse apanhar o autocarro)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 2. Na presente data e em comparação com há 2 semanas atrás, os seus sintomas de insuficiência cardíaca (falta de ar, cansaço, inchaço dos tornozelos) mudaram? Os meus sintomas de insuficiência cardíaca têm...**

Piorado muito	Piorado pouco	Iguais	Melhorado pouco	Melhorado muito	Não tenho tido sintomas nas últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 3. Durante as últimas 2 semanas, quantas vezes acordou com os pés, tornozelos ou pernas inchadas?**

Todas as manhãs	3 ou mais vezes por semana mas não todos os dias	1-2 vezes por semana	Menos de uma vez por semana	Nunca nas últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Durante as últimas 2 semana, quanto é que o inchaço nos pés, tornozelos ou perna o/a tem incomodado? Tem sido...

Extremamente incomodativo	Muito incomodativo	Moderadamente incomodativo	Um pouco incomodativo	Nada incomodativo	Não tive inchaços
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Durante as últimas 2 semanas, em média, quantas vezes o cansaço tem limitado a sua capacidade de fazer o que quer?

Sempre	Diversas vezes por dia	Pelo menos uma vez por dia	3 ou mais vezes por semana, mas não todos os dias	1-2 vezes por semana	Menos que uma vez por semana	Nunca nas ultimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Durante as últimas 2 semanas, quanto é que o cansaço o/ a tem incomodado?

Extremamente incomodativo	Muito incomodativo	Moderadamente incomodativo	Um pouco incomodativo	Nada incomodativo	Não tenho tido cansaço
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Durante as últimas 2 semanas, em média, quantas vezes a falta de ar tem limitado a sua capacidade de fazer o que quer?

Sempre	Diversas vezes por dia	Pelo menos uma vez por dia	3 ou mais vezes por semana, mas não todos os dias	1-2 vezes por semana	Menos que uma vez por semana	Nunca nas ultimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Durante as últimas 2 semanas, quanto é que a falta de ar o/ a tem incomodado? Tem sido...

Extremamente incomodativo	Muito incomodativo	Moderadamente incomodativo	Um pouco incomodativo	Nada incomodativo	Não tenho tido falta de ar
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Durante as últimas 2 semanas, em média, quantas vezes tem sido forçado a dormir sentado numa cadeira ou necessitou de recorrer ao uso de pelo menos 3 almofadas por debaixo da cabeça por causa da falta de ar?

Todas as noites	3 ou mais vezes por semana, mas não todos os dias	1-2 vezes por semana	Menos que uma vez por semana	Nunca nas ultimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**10. Os sintomas da insuficiência cardíaca podem piorar por diversas razões. Que certeza tem em relação ao que deve fazer, ou quem deve chamar, se a sua insuficiência cardíaca piorar?**

Não sei	Não tenho a certeza	Tenho mais ou menos a certeza	Alguma certeza	Muita certeza
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**11. Até que ponto percebe quais as coisas que pode fazer para não deixar os sintomas de insuficiência cardíaca piorar? (como por exemplo verificar o peso, dieta com pouco sal, etc.)**

Não percebo nada	Não percebo muito bem	Percebo mais ou menos	Percebo bem	Percebo completamente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**12. Durante as últimas 2 semanas, quanto é que a sua insuficiência cardíaca tem limitado fazer o que mais gosta?**

Tem limitado extremamente	Tem limitado muito	Tem limitado moderadamente	Tem limitado pouco	Não tem limitado
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**13. Se tivesse que passar o resto da vida com a sua insuficiência cardíaca da forma que está agora, como é que se sentiria sobre isso?**

Nem um pouco satisfeito	Muito insatisfeito	Um pouco insatisfeito	Satisfeito	Completamente satisfeito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**14. Durante as últimas 2 semanas, quantas vezes tem estado desanimado ou abatido por causa da sua insuficiência cardíaca?**

Sinto-me sempre assim	Sinto-me quase sempre assim	Sinto-me assim às vezes	Sinto-me assim raramente	Nunca me senti assim
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**15. Quanto é que a sua insuficiência cardíaca afeta o seu estilo de vida? Indique o quanto a sua insuficiência cardíaca tem limitado a sua participação nas seguintes atividades nas últimas 2 semanas.**

Atividade	Extremamente limitada	Muito limitada	Moderadamente limitada	Ligeiramente limitada	Nada limitada	Limitada por outra razão ou não faz esta atividade
Passatempos, atividades recreativas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trabalhar ou trabalhos domésticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visitar família ou amigos fora de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relações íntimas com pessoas amadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





## ANEXO III – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – 12 itens

As seguintes perguntas referem-se à sua insuficiência cardíaca e como a doença poderá afetar a sua vida. Estas informações irão manter-nos informados de como você se sente e se é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Por favor, leia e responda às seguintes questões. Não existem perguntas certas ou erradas. Marque a resposta que melhor se aplica a si. Por favor tente responder o melhor que puder. Por favor, coloque um e só um X no  em cada alínea das seguintes questões:

- 1. A insuficiência cardíaca afeta pessoas diferentes de diferentes maneiras. Algumas sentem falta de ar, outras sentem-se cansadas. Indique o quanto está limitado pela sua insuficiência cardíaca (falta de ar ou cansaço) na sua capacidade em realizar as seguintes atividades nas últimas 2 semanas.**

Atividade	Extremamente limitada	Muito limitada	Moderadamente limitada	Ligeiramente limitada	Nada limitada	Limitada por outra razão ou não faz esta atividade
Tomar banho/duche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andar cerca de 500 metros em terreno plano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andar depressa ou correr (como se fosse apanhar o autocarro)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 2. Durante as últimas 2 semanas, quantas vezes acordou com os pés, tornozelos ou pernas inchadas?**

Todas as manhãs	3 ou mais vezes por semana mas não todos os dias	1-2 vezes por semana	Menos de uma vez por semana	Nunca nas últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 3. Durante as últimas 2 semanas, em média, quantas vezes o cansaço tem limitado a sua capacidade de fazer o que quer?**

Sempre	Diversas vezes por dia	Pelo menos uma vez por dia	3 ou mais vezes por semana, mas não todos os dias	1-2 vezes por semana	Menos que uma vez por semana	Nunca nas últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4. Durante as últimas 2 semanas, em média, quantas vezes a falta de ar tem limitado a sua capacidade de fazer o que quer?**

Sempre	Diversas vezes por dia	Pelo menos uma vez por dia	3 ou mais vezes por semana, mas não todos os dias	1-2 vezes por semana	Menos que uma vez por semana	Nunca nas últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**5. Durante as últimas 2 semanas, em média, quantas vezes tem sido forçado a dormir sentado numa cadeira ou necessitou de recorrer ao uso de pelo menos 3 almofadas por debaixo da cabeça por causa da falta de ar?**

Todas as noites	3 ou mais vezes por semana, mas não todos os dias	1-2 vezes por semana	Menos que uma vez por semana	Nunca nas últimas 2 semanas
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. Durante as últimas 2 semanas, quanto é que a sua insuficiência cardíaca tem limitado fazer o que mais gosta?**

Tem limitado extremamente	Tem limitado muito	Tem limitado moderadamente	Tem limitado pouco	Não tem limitado
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**7. Se tivesse que passar o resto da vida com a sua insuficiência cardíaca da forma que está agora, como é que se sentiria sobre isso?**

Nem um pouco satisfeito	Muito insatisfeito	Um pouco insatisfeito	Satisfeito	Completamente satisfeito
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**8. Quanto é que a sua insuficiência cardíaca afeta o seu estilo de vida? Indique o quanto a sua insuficiência cardíaca tem limitado a sua participação nas seguintes atividades nas últimas 2 semanas.**

Atividade	Extremamente limitada	Muito limitada	Moderadamente limitada	Ligeiramente limitada	Nada limitada	Limitada por outra razão ou não faz esta atividade
Passatempos, atividades recreativas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trabalhar ou trabalhos domésticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Visitar família ou amigos fora de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>