



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA MARGARIDA GONÇALVES DE JESUS

Impacto da terapêutica médica otimizada no prognóstico a longo prazo em doentes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida submetidos a terapêutica de ressincronização cardíaca

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE FARMACOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA PATRÍCIA DANIELA PINHEIRO DE PAIVA

PROF. DOUTORA NATÁLIA SOFIA CLÁUDIO ANTÓNIO

ABRIL/2021

Impacto Da Terapêutica Médica Otimizada No Prognóstico A Longo Prazo Em Doentes Com Insuficiência Cardíaca E Fração De Ejeção Reduzida Submetidos A Terapêutica De Ressincronização Cardíaca

The impact of optimized medical therapy on long-term prognosis in patients with systolic heart failure and reduced ejection fraction submitted to cardiac resynchronization therapy

A.M. Jesus¹, P. Paiva² N. António³

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE FARMACOLOGIA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

¹Autora: Ana Margarida Gonçalves de Jesus

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Morada: Rua Humberto Cruz, 431, 3º direito traseiras, Leça da Palmeira, Porto, Portugal

Contacto: meggyllila@gmail.com

²Co-orientadora: Patrícia Daniela Pinheiro de Paiva

Afiliação: Departamento de Farmacologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Contacto: patriciadpp@gmail.com

³Orientadora: Natália Sofia Cláudio António

Afiliação: Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Contacto: natalia.antonio@gmail.com

Índice

Índices de Figuras e Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas	6
Resumo	7
Palavras Chave	7
Introdução.....	8
Material e Métodos	10
Resultados.....	11
<i>Evolução após CRT.....</i>	<i>12</i>
<i>Resposta à TRC.....</i>	<i>12</i>
<i>Mortalidade Global</i>	<i>13</i>
<i>Admissões Hospitalares por IC</i>	<i>13</i>
<i>Transplante Cardíaco</i>	<i>14</i>
Discussão	15
Limitações	16
Conclusão.....	16
Agradecimentos.....	17
Referências.....	18

Índices de Figuras e Tabelas

Figura 1 - Mortalidade Global	13
Figura 2 - Admissões Hospitalares por IC	14
Tabela 1 - Caracterização Geral da Amostra	11
Tabela 2 – Comparação entre os 3 grupos das características basais e da ocorrência de eventos após TRC	12

Lista de Abreviaturas

AAS – ácido acetilsalicílico

ARA – antagonista dos recetores de angiotensina II

ARM – antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides

ARNI – Inibidores da neprilisina e dos recetores da angiotensina

BB – bloqueadores-beta ou beta bloqueantes

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DRC – doença renal crónica

ECG - eletrocardiograma

FEVE – fração de ejeção ventricular esquerda

HTA – hipertensão arterial

IC – insuficiência cardíaca

IC-FEmr – insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermédia

IC-FEp – insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

IC-FEr – insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECAs – inibidores da enzima de conversão da angiotensina

MCD – miocardiopatia dilatada

MCI – miocardiopatia isquémica

NYHA – *New York Heart Association*

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

TMO – terapêutica médica otimizada

TRC – terapêutica de ressincronização cardíaca

Resumo

Introdução: Nas últimas 3 décadas os avanços no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) de fração de ejeção reduzida (FEr) permitiram uma redução na mortalidade global e redução do número de hospitalizações dos doentes portadores desta patologia. O objetivo deste estudo é esclarecer o impacto da terapêutica médica otimizada no prognóstico a longo prazo de doentes com IC e FEr submetidos a terapêutica de ressincronização cardíaca (TRC).

Material e Métodos: Estudo retrospectivo unicêntrico que incluiu uma amostra de 422 doentes com IC e FEr que foram submetidos a TRC entre janeiro de 2006 e dezembro de 2015. Foram definidas 3 categorias de terapêutica médica crónica para IC: grupo A (1 fármaco modificador de prognóstico: IECA/ARA ou BB ou ARM), grupo B (2 fármacos modificadores de prognóstico: IECA/ARA + BB ou IECA/ARA + ARM ou BB + ARM) e grupo C (3 fármacos modificadores de prognóstico: IECA/ARA + BB + ARM). Durante um período médio de *follow-up* de $3,5 \pm 2,8$ anos foi realizada uma análise de sobrevivência com curvas *Kaplan-Meier* e feita comparação da sobrevivência intergrupar através do *Log Rank Test* para os eventos: mortalidade por todas as causas, admissão hospitalar por IC e submissão a transplante cardíaco.

Resultados: 38 doentes integraram o grupo A, 139 o grupo B e 245 o grupo C. Na comparação entre os 3 grupos, não foram encontradas diferenças significativas nas características demográficas, etiologia da IC ou comorbilidades. Durante o *follow-up* a taxa de resposta à TRC foi de 51% no grupo A, 56% no grupo B e 59% no grupo C ($p = 0,79$). As taxas de mortalidade global foram significativamente maiores no grupo de doentes com um único fármaco modificador de prognóstico: 36,8% no grupo A, 26,6% no grupo B e 21,0% no grupo C ($p = 0,019$). As taxas de admissão hospitalar por IC foram também maiores no grupo A: 42,1% versus 34,5% no grupo B e 26,9% no grupo C ($p = 0,013$).

Relativamente à análise de sobrevivência, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os 3 grupos na sobrevida livre de mortalidade global e na sobrevida livre de admissões hospitalares por IC, tendo o grupo com terapêutica tripla apresentado as taxas mais baixas de ocorrência destes eventos, demonstrando assim uma supremacia em termos de prognóstico a longo prazo face aos restantes grupos.

Conclusão: A terapêutica médica otimizada com 3 classes farmacológicas modificadoras de prognóstico da IC-FEr tem um elevado impacto a longo prazo, mesmo após TRC, na redução da mortalidade global e hospitalizações por IC.

Palavras Chave

Insuficiência cardíaca sistólica, terapêutica médica otimizada, prognóstico, terapêutica de ressincronização cardíaca.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma síndrome clínica, causada por uma anomalia cardíaca estrutural e/ou funcional (disfunção ventricular esquerda sistólica ou diastólica), resultando na redução do débito cardíaco e/ou aumento das pressões intracardíacas em repouso ou durante o esforço. A IC compreende uma grande variedade de doentes, categorizando-os com base na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) em doentes com fração de ejeção preservada (IC-FEp $\geq 50\%$), intermédia (IC-FEmr 40-49%) ou reduzida (IC-FEr $< 40\%$). A categorização segundo esta classificação é importante porque até à data apenas para a IC-FEr existem tratamentos com impacto na redução da mortalidade.¹

Com uma prevalência de 26 milhões de pessoas em todo o mundo e uma percentagem estimada de 5,2% na população portuguesa (cerca de 400 000 indivíduos adultos),² a IC é um problema crescente de saúde global com grande repercussão a nível económico e social.³ Nos últimos anos a sua prevalência tem aumentado devido ao prolongamento da esperança média de vida, particularmente nos países desenvolvidos, e ao progresso da terapêutica médica que impactam positivamente a sobrevivência global e diminuem a taxa de hospitalizações por IC dos doentes com IC-FEr.^{1,4}

O prognóstico e a sobrevivência a longo prazo dos doentes com IC-FEr estão intimamente relacionados com a adequabilidade da terapêutica empregue. Para orientar os profissionais de saúde de acordo com o melhor *estado de arte*, em 2016 foram atualizadas as recomendações para o diagnóstico e tratamento da IC aguda e crónica pela Sociedade Europeia de Cardiologia em colaboração com a Associação de Insuficiência Cardíaca.¹ Segundo estas normas orientadoras, o tratamento da IC-FEr compreende o uso de fármacos que demonstraram impacto no prognóstico/melhoram a sobrevida, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), os antagonistas dos recetores dos mineralocorticóides (ARM) e os bloqueadores-beta (BB). Imediatamente após o diagnóstico, a terapêutica deve ser iniciada com um IECA em associação com BB, sendo ambos titulados até à dose máxima tolerada baseada na evidência. Se, ainda assim, o doente permanecer sintomático, e apresentar FEVE igual ou inferior a 35%, deverá ser adicionado e titulado um ARM.¹

Entende-se por terapêutica médica otimizada (TMO) aquela que deverá permitir ao doente permanecer assintomático e em homeostasia com a doença, usufruindo de um máximo de qualidade de vida ao mesmo tempo que tenta impactar positivamente o prognóstico a longo prazo.

Frequentemente, apesar da TMO com IECA/ARA e BB na dose máxima tolerada e/ou ARM, os doentes com IC-FEr desenvolvem complicações, como atrasos na condução intra e interventricular que resultam em dessincronias mecânicas da contração dos ventrículos com prolongamento do intervalo QRS e decréscimo da função sistólica, débito cardíaco e capacidade de exercício.⁵ Nos doentes com formas mais graves de IC-FEr, com FEVE $< 35\%$, que permanecem sintomáticos apesar de TMO e que apresentem QRS ≥ 130 ms e padrão compatível com bloqueio de ramo esquerdo, a terapêutica de resincronização cardíaca (TRC) está recomendada com o objetivo de aliviar os sintomas e reduzir tanto morbilidade como mortalidade.¹

Na maioria dos doentes com IC-FEr candidatos a TRC a TMO inclui 3 classes de fármacos modificadores de prognóstico (nas doses máximas toleradas baseadas na evidência), muitas vezes associadas a outros fármacos para as quais não foi demonstrado impacto positivo no prognóstico (p.e. diuréticos, digoxina, entre outros).¹

Existem vários estudos na literatura, incluindo metanálises e revisões sistemáticas que compararam a sobrevivência de doentes com IC-FEr sob TMO face a doentes sob a mesma terapêutica mas complementada com TRC, concluindo sobre o papel sinérgico da combinação destas terapias.⁵⁻
¹¹ Até ao presente momento ainda nenhum estudo focou o impacto dos diferentes níveis de terapêutica médica (1, 2 e 3 classes de fármacos modificadores de prognóstico) na sobrevivência a longo prazo de doentes com IC e FEr que tenham sido submetidos a TRC. Assim sendo, o objetivo deste estudo é avaliar o impacto da terapêutica médica otimizada no prognóstico a longo prazo de doentes com IC e FEr após TRC.

Material e Métodos

O presente trabalho é um estudo retrospectivo unicêntrico realizado no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). Neste estudo foram incluídos todos os doentes com diagnóstico de IC e FEr submetidos a TRC entre janeiro de 2006 e dezembro de 2015. Não foram aplicados critérios de exclusão.

Os dados foram recolhidos através das bases hospitalares de registo clínico dos doentes selecionados. Para cada doente foram colhidos dados relativos ao género, idade, etiologia da IC, antecedentes pessoais (diabetes mellitus, dislipidémia, doença renal crónica e hipertensão), classificação funcional NYHA (*New York Heart Association*) pré-TRC, duração do intervalo QRS, FEVE pré e pós-TRC, volume telessistólico do ventrículo esquerdo pré e pós-TRC, fármacos utilizados durante o período mínimo de 3 meses pré-TRC (IECAs, ARA, BB, ARM, estatina, AAS, furosemida, digoxina e ivabradina), mortalidade por todas as causas (global), admissões hospitalares por IC e ainda informação sobre ocorrência de transplante cardíaco pós-TRC.

Os doentes foram categorizados em 3 grupos, de acordo com o número de classes de fármacos modificadores de prognóstico (IECA/ARA, BB, ARM) que se encontravam a realizar antes da TRC:

- Grupo A (1 fármaco): IECA/ARA ou BB ou ARM;
- Grupo B (2 fármacos): IECA/ARA + BB ou IECA/ARA + ARM ou BB + ARM;
- Grupo C (3 fármacos): IECA/ARA + BB + ARM.

Para avaliação da homogeneidade entre grupos em relação às variáveis: etiologia da IC (isquémica ou dilatada), género, idade, antecedentes pessoais (diabetes mellitus, doença renal crónica, HTA e dislipidémia), classificação funcional NYHA e eventos ocorridos (morte por todas as causas, admissões hospitalares atribuíveis a IC e submissão a transplante cardíaco) foi realizada uma análise bivariada com o teste do qui-quadrado.

Durante um período médio de *follow-up* de $3,5 \pm 2,8$ anos foi realizada uma análise de sobrevivência com curvas *Kaplan-Meier*, comparando a sobrevivência intergrupar através do *Log Rank Test*. Para avaliação do prognóstico a longo prazo foi investigada a ocorrência de 3 eventos: mortalidade por todas as causas (global), admissão hospitalar por IC e evolução para transplante cardíaco. Foram considerados critérios de censura a falta de dados de doentes para um determinado evento em estudo e a perda de *follow-up*.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao software IBM®SPSS® Statistics versão 26 tendo os resultados com $p < 0,05$ sido considerados estatisticamente significativos.

Este estudo recebeu parecer favorável pela comissão ética do CHUC.

Resultados

Nesta amostra de 422 doentes, 38 integraram o grupo A, 139 o grupo B e 245 o grupo C. Relativamente à caracterização geral da amostra, a maioria dos doentes era do sexo masculino, a média etária era de $65,1 \pm 10,8$ anos e a maioria dos doentes encontrava-se em classe funcional NYHA III ou IV (78,3%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização Geral da Amostra

Variáveis	N (Frequência)
Género	
Feminino	131 (30,4%)
Masculino	300 (69,6%)
Idade	$65,1 \pm 10,8$
Classe Funcional NYHA pré-TRC	
NYHA I	1 (0,3%)
NYHA II	78 (21,4%)
NYHA III	255 (70,1%)
NYHA IV	30 (8,2%)
Classe Funcional NYHA Média	$2,8 \pm 0,5$
Duração QRS (ms)	$146,8 \pm 30,4$
FEVE pré-TRC	$26,3 \pm 7,1$
FEVE pós-TRC	$33,6 \pm 11,4$
Etiologia da IC	
Isquémica	137
Dilatada não valvular	199
Idiopática	49
Valvular	26
Pós-Quimioterapia	6
Isquémica + Valvular	4
Congénita	1
Pós-parto	1
Antecedentes Pessoais	
Diabetes Mellitus	131 (30,4%)
Dislipidémia	238 (55,2%)
Doenças Renal Crónica	89 (20,6%)
HTA	186 (43,2%)
Fármacos Pré-TRC	
IECA/ARA	391 (90,7%)
Bloqueador Beta	361 (83,8%)
ARM	299 (69,4%)
Estatina	260 (60,3%)
AAS	142 (32,9%)

Furosemida	358 (83,1%)
Digoxina	166 (38,5%)
Ivabradina	41 (9,5%)

Na análise bivariada entre o número de classes de fármacos modificadores de prognósticos (grupos A, B e C) e as variáveis nominais: etiologia da IC, gênero, diabetes mellitus, doença renal crônica, hipertensão e dislipidemia não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (tabela 2). Também foram analisadas independentemente as variáveis classe funcional II/III NYHA ($p = 0,798$) e idade ($p = 0,89$) que não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos 3 grupos. Relativamente à ocorrência de eventos em estudo também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (tabela 2).

Tabela 2 – Comparação entre os 3 grupos das características basais e da ocorrência de eventos após TRC

		GRUPO A (N=38)	GRUPO B (N=139)	GRUPO C (N=245)	QUI-QUADRADO (VALOR P)
ETIOLOGIA IC	MCI	13 (34,2%)	51 (36,6%)	71 (30,0%)	0,144
GÊNERO	M	25 (65,8%)	102 (73,4%)	167 (68,2%)	0,487
DIABETES MELLITUS	Sim	12 (31,6%)	46 (33,1%)	73 (29,8%)	0,799
DRC	Sim	10 (26,3%)	35 (25,2%)	42 (17,1%)	0,190
HTA	Sim	17 (44,7%)	66 (47,4%)	102 (41,6%)	0,578
DISLIPIDÉMIA	Sim	23 (60,5%)	80 (57,6%)	134 (54,7%)	0,870
INTERNAMENTO POR IC	Sim	16 (42,1%)	48 (34,5%)	66 (26,9%)	0,097
TRANSPLANTE CARDÍACO	Sim	1 (2,6%)	5 (3,6%)	14 (5,8%)	0,514
MORTE	Sim	14 (36,8%)	37 (26,6%)	51 (21,0%)	0,078

DRC (Doença Renal Crônica); HTA (Hipertensão); IC (Insuficiência Cardíaca); M (Masculino); MCI (Miocardiopatia Isquêmica)

Resposta à TRC

Na reavaliação ecocardiográfica realizada 6 meses após TRC, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos na taxa de respondedores (doentes que evoluíram para redução do volume telessistólico do ventrículo esquerdo igual ou superior a 15% após TRC comparativamente com o volume basal). Esta foi de 51% no grupo A, 56% no grupo B e 59% no grupo C ($p = 0,79$).

Mortalidade Global

No que respeita à mortalidade global 106 doentes morreram, dos quais 14 no grupo A (36,8%), 37 no grupo B (26,6%) e 51 no grupo C (21,0%). O tempo médio entre TRC e o evento morte foi de 3,5 ± 2,9 anos.

Na análise de sobrevivência foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,019$), com uma sobrevida significativamente inferior no grupo de doentes com um único fármaco modificador de prognóstico, como observado na figura 1.

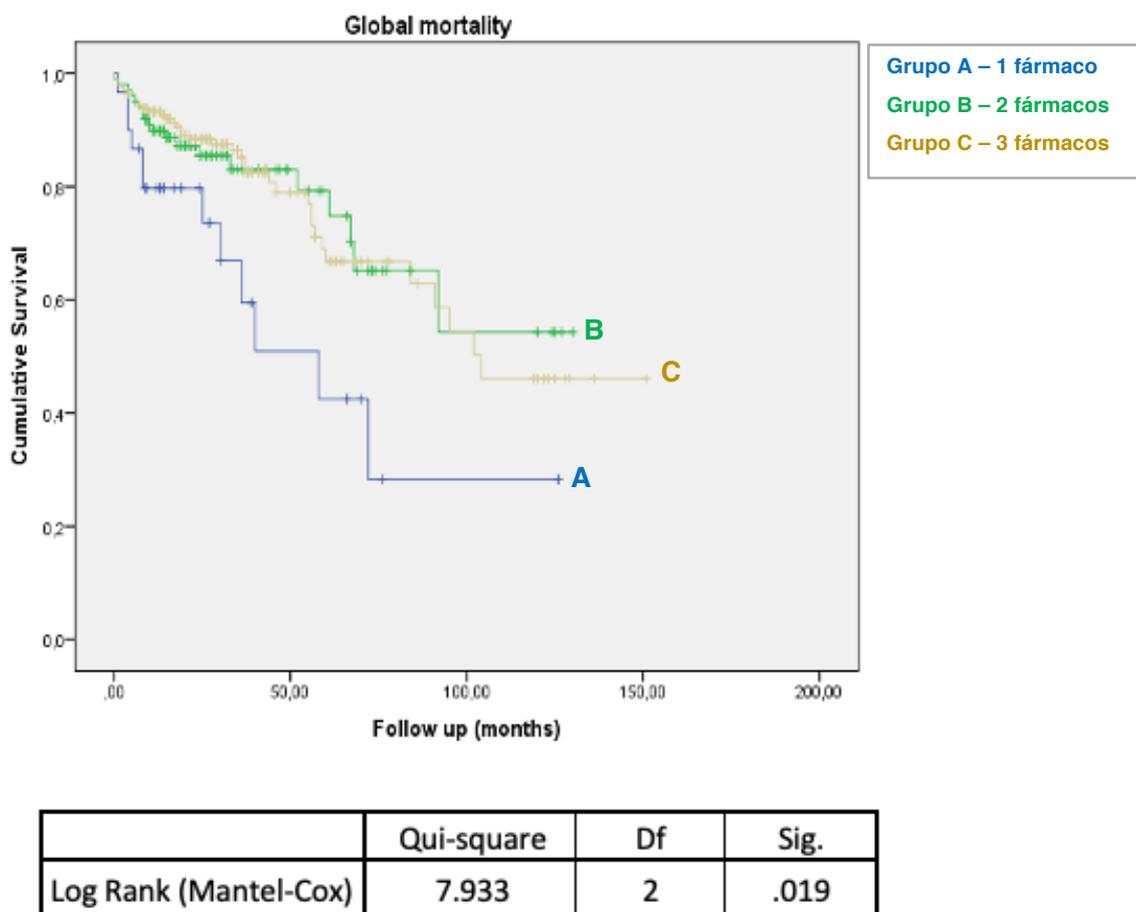
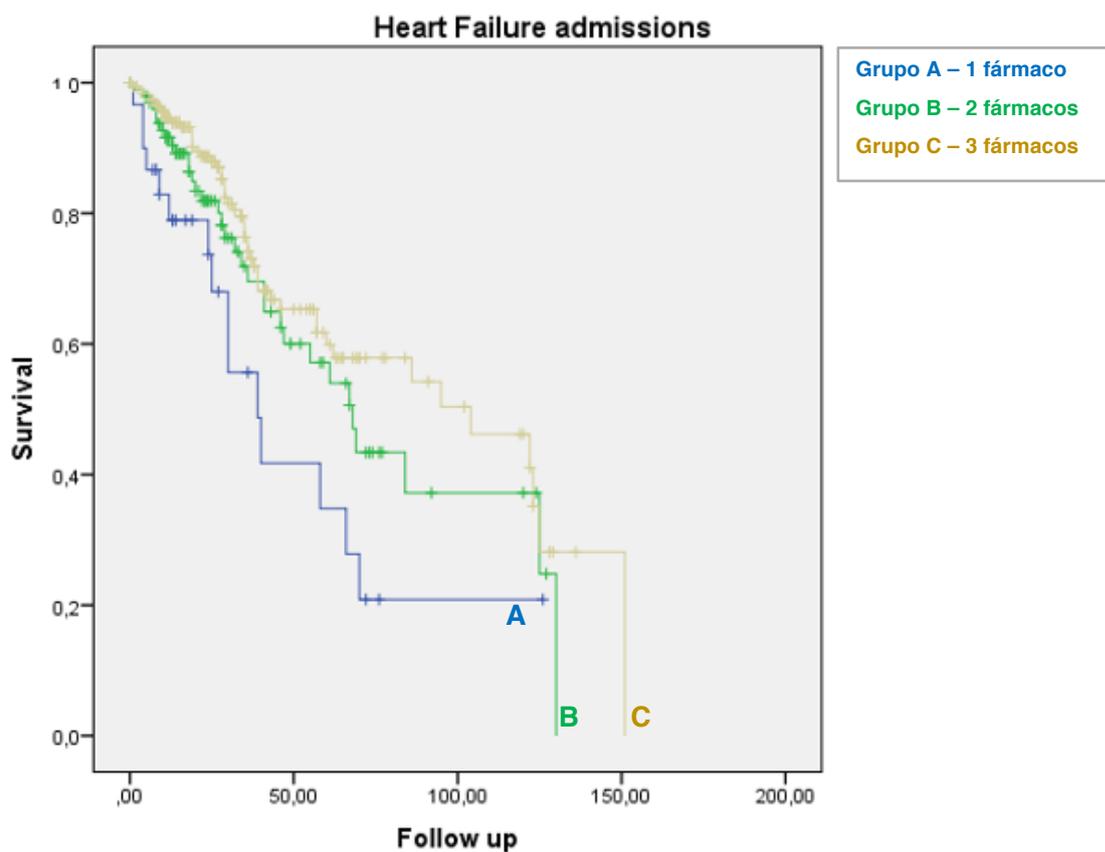


Figura 1 - Mortalidade Global

Admissões Hospitalares por IC

No que respeita às admissões hospitalares por IC, 132 doentes foram hospitalizados, dos quais 16 no grupo A (42,1%), 48 no grupo B (34,5%) e 66 no grupo C (26,9%). O tempo médio entre TRC e a hospitalização por IC foi de 3,0 ± 2,7 anos.

Na análise de sobrevivência foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p = 0,013$), mais uma vez com pior sobrevida livre de hospitalização por insuficiência cardíaca nos doentes com um único fármaco modificador de prognóstico como observado na figura 2.



	Qui-square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8.639	2	.013

Figura 2 - Admissões Hospitalares por IC

Transplante Cardíaco

No que respeita à evolução para transplante cardíaco, 20 doentes foram submetidos a transplante, dos quais 1 no grupo A (2,6%), 5 no grupo B (3,6%) e 14 no grupo C (5,8%). O tempo médio entre TRC e o transplante foi de $3,4 \pm 2,7$ anos.

Na análise de sobrevivência não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Discussão

O objetivo ideal do tratamento farmacológico da IC e FEr é melhorar a capacidade funcional e qualidade de vida dos doentes, ao mesmo tempo que atrasa ou regride a progressão da doença e impacta positivamente o prognóstico a longo prazo, prevenindo hospitalizações atribuíveis à doença e reduzindo a morbimortalidade. Apesar da forte evidência do benefício da TMO nos doentes com IC e FEr, esta nem sempre é utilizada ou possível na prática clínica, o que nos confere a oportunidade de avaliar o impacto dos vários graus de terapêutica no prognóstico de doentes com formas mais avançadas da doença, submetidos a TRC.

O principal resultado do presente estudo foi a confirmação do benefício da TMO no prognóstico a longo prazo (mortalidade global e admissões hospitalares por IC), mesmo após TRC. Estes resultados são consistentes com trabalhos prévios que demonstraram o impacto favorável no prognóstico dos doentes com IC-FEr de classes farmacológicas como IECAs,^{12,13} BB¹⁴⁻¹⁶ e ARM¹⁷, sendo por isso, considerados fármacos modificadores de prognóstico e estando recomendados como evidência de classe IA nas normas orientadoras atualizadas de 2016 da Sociedade Europeia de Cardiologia em colaboração com a Associação de Insuficiência Cardíaca.¹ No contexto de TRC, estudos prévios que comparam a análise de sobrevivência entre grupos de doentes com IC e FEr sob TMO com grupos de doentes submetidos à mesma terapêutica mas complementada com TRC concluíram que existe um efeito sinérgico resultante da conjugação destas terapias.⁵⁻¹¹ No entanto, a evidência em relação ao impacto dos fármacos modificadores de prognóstico em doentes submetidos a TRC é escassa. O presente trabalho indica que apesar da elevada eficácia da TRC na melhoria do prognóstico dos doentes com IC e FEr, esta não substitui a terapêutica farmacológica modificadora de prognóstico.

No que respeita à mortalidade global podemos concluir que há diminuição progressiva da mortalidade após TRC à medida que o número de classes farmacológicas modificadoras de prognóstico prescritas aumenta. Em relação às admissões hospitalares por descompensação da IC após TRC, a terapêutica modificadora de prognóstico também se associa a importante benefício prognóstico, estando um maior número de fármacos associado a uma menor taxa de hospitalizações e consequentemente a um melhor prognóstico após TRC.

Os doentes com IC e FEr apresentam um prognóstico sombrio. No estudo *Framingham*, a sobrevida média foi de apenas 1,7 anos no sexo masculino e de 3,2 anos no sexo feminino, com apenas 25% dos homens e 38% das mulheres a sobreviverem aos 5 anos. Esta elevada taxa de mortalidade é 4 a 8 vezes a taxa de mortalidade observada na população geral, para a mesma idade.¹⁸

Os antagonistas neuro-hormonais (IECAs, ARM e bloqueadores beta) mostraram aumentar a sobrevida dos doentes com IC e FEr e estão recomendados no tratamento de todos os doentes (com indicação de classe IA) exceto se contra-indicados ou não tolerados.¹ No entanto, a evidência atual mostra existir uma discrepância entre as recomendações teóricas das normas orientadoras para o tratamento da IC-FEr e os fármacos prescritos na prática clínica diária.^{19,20} Nesta população com IC avançada e com critérios para TRC, também constatámos que uma proporção significativa de doentes (42%) estava medicada com um menor número de fármacos modificadores de prognóstico do que o que recomendado. Esta constatação salienta a importância da monitorização da terapêutica

farmacológica destes doentes, procurando otimizar os fármacos modificadores de prognóstico não apenas nos doentes tratados exclusivamente com fármacos, como também aquando da referenciação para TRC e, mesmo após esta terapêutica invasiva. De facto, a TRC pode conduzir a uma melhoria do perfil hemodinâmico e rítmico do doente, criando assim condições para a introdução de fármacos reconhecidamente importantes, mas previamente não tolerados pelo doente.¹⁰

Mais recentemente, vários artigos de revisão e metanálises continuam a salientar a importância desta terapêutica farmacológica no tratamento da IC-FEr²¹⁻²³ e, inclusive, relatam o aparecimento de novas classes farmacológicas como os inibidores da neprilisina e dos recetores angiotensina (ARNI)²¹⁻²⁴ e os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, como a dapaglifozina,²⁴⁻²⁶ propostas como potenciais alternativas ou complementos às classes previamente estudadas, para melhoria do prognóstico dos doentes com IC-FEr. Com base nestes novos dados sobre estas terapêuticas inovadoras seria interessante e pertinente a recriação do presente estudo numa população de doentes que também abrangesse estas terapêuticas.

Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações e possíveis fontes de viés, nomeadamente:

- O facto de o estudo ser unicêntrico e a amostra poder não ser representativa o suficiente para realizar inferências estatísticas à restante população portuguesa;
- O carácter retrospectivo do estudo que dificultou a obtenção de dados para todas as variáveis em todos os doentes;
- A divisão da amostra em grupos de acordo com o número de classes de fármacos modificadores de prognóstico não tendo em conta as doses em que cada um destes fármacos estaria prescrito podendo esta não ser, por exemplo, a dose máxima tolerada baseada em evidência, descrita como necessária para um maior sucesso terapêutico e, consequentemente, melhor prognóstico;^{1,13}
- O fator adesão terapêutica, que não foi mensurado, pode ser considerado fonte de viés visto uma menor adesão terapêutica estar associada a um pior prognóstico.

Conclusão

O presente estudo confirma o impacto positivo da terapêutica médica otimizada, especialmente a combinação de 3 classes farmacológicas modificadoras de prognóstico, na redução da mortalidade global e hospitalizações por IC em doentes com IC e FEr submetidos a terapêutica de ressincronização cardíaca. É de realçar a importância da monitorização da otimização terapêutica dos doentes com IC e FEr não apenas nos doentes tratados farmacologicamente, mas também nos doentes submetidos a TRC.

Agradecimentos

O meu primeiro agradecimento é dirigido à orientadora, Prof. Dra. Natália António, e coorientadora, Dra Patrícia Paiva, por todo o apoio, ajuda e carinho que me demonstraram neste processo que teve alguns (grandes) percalços, mas que, com orientação de ambas foram rapidamente ultrapassáveis. Agradeço terem embarcado comigo neste projeto que me trouxe tantos ensinamentos e crescimento pessoal, desafiando-me a cada momento. Realço a rapidez com que sempre agiram e toda sabedoria que procuraram transmitir.

O meu segundo agradecimento é dirigido os amigos “Ana e os 7” e madrinha de praxe, Ana Sofia Monteiro, por serem me auxiliarem e apoiarem, motivando-me sempre a continuar. Uma palavra de gratidão especial à amiga Manuela de Caldevilla, Mannu, por todo o amparo e ensinamentos que tanto me auxiliaram neste processo.

Agradeço também a todos os que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste projeto, o vosso contributo foi sem dúvida importante.

Por último, mas não menos importante, dirijo o meu maior e mais grato agradecimento à minha família: mãe Ana, pai Vitor e mana Inês. Sou-vos eternamente grata por me terem escolhido e serem o meu porto seguro, pedra basilar e luz orientadora nos momentos mais difíceis. Sem os vossos ensinamentos, amparo e apoio incondicional não teria sido possível levar esta jornada até ao fim no tempo exigido.

Referências

1. Guidelines: P. Ponikowski 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. *Eur Heart J* 37, 2129-2200 (2016).
2. Site Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Investigação. Centro Nacional de Coleção de Dados em Cardiologia. Registos. Registo Nacional de Insuficiência Cardíaca. Disponível em: <https://spc.pt/portfolio-item/registo-nacional-de-insuficiencia-cardiaca/>
3. W. Lesyuk, C. Kriza, P. Kolominsky-Rabas, Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord* 18, 74 (2018).
4. M. Gouveia et al., The current and future burden of heart failure in Portugal. *ESC Heart Fail* 6, 254-261 (2019).
5. P. L. Chia, D. Foo, Overview of implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronisation therapy in heart failure management. *Singapore Med J* 57, 354-359 (2016).
6. F. A. McAlister et al., Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *Jama* 297, 2502-2514 (2007).
7. M. R. Bristow et al., Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350, 2140-2150 (2004).
8. J. G. Cleland et al., The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352, 1539-1549 (2005).
9. J. G. Cleland et al., Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 27, 1928-1932 (2006).
10. S. Kachboura et al., Cardiac resynchronization therapy allows the optimization of medical treatment in heart failure patients. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 63, 17-22 (2014).
11. A. Naik et al., Cardiac resynchronization therapy is associated with improvement in clinical outcomes in Indian heart failure patients: Results of a large, long-term observational study. *Indian Heart J* 70 Suppl 3, S377-s383 (2018).
12. R. Garg, S. Yusuf, Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Jama* 273, 1450-1456 (1995).
13. M. Packer et al., Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 100, 2312-2318 (1999).
14. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353, 9-13 (1999).
15. M. Packer et al., Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344, 1651-1658 (2001).
16. A. Prakash, A. Markham, Metoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs* 60, 647-678 (2000).

17. F. Zannad et al., Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 364, 11-21 (2011).
18. K. K. Ho, J. L. Pinsky, W. B. Kannel, D. Levy, The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22, 6a-13a (1993).
19. T. K. Teng et al., Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *Lancet Glob Health* 6, e1008-e1018 (2018).
20. H. Dokainish, Medical therapy for heart failure: the evidence exists, but is it being followed? *Lancet Glob Health* 6, e942-e943 (2018).
21. 4. M. Komajda et al., Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 20, 1315-1322 (2018).
22. P. Rossignol, A. F. Hernandez, S. D. Solomon, F. Zannad, Heart failure drug treatment. *Lancet* 393, 1034-1044 (2019).
23. M. Metra, J. R. Teerlink, Heart failure. *Lancet* 390, 1981-1995 (2017).
24. M. Vaduganathan et al., Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 396, 121-128 (2020).
25. J. J. V. McMurray et al., Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381, 1995-2008 (2019).
26. J. C. Fang, Heart-Failure Therapy - New Drugs but Old Habits? *N Engl J Med* 381, 2063-2064 (2019).