

Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

nº 808

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@sauda.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Grupo Elaborador

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)
Álvaro Avezum – Centro Internacional de Pesquisa do HAOC

Luis Eduardo Paim Rohde - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Hospital Moinhos de Vento.

Marcus Vinicius Simões - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Rafaela Batista dos Santos Pedrosa - Faculdade de Enfermagem da Universidade Estadual de Campinas

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Marta da Cunha Lobo Souto Maior- CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS,

Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Conforme o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes de publicar a portaria decisória.

Apresentação

A proposta de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida é oriunda da atualização das Diretrizes Brasileiras para diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, demandada pela incorporação de dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE<40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou antagonista do receptor da Angiotensina II (ARA II), betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 63, de 11 de julho de 2022. Este Protocolo apresenta informações sobre diagnóstico, tratamento e monitoramento de pessoas com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Deliberação inicial

Os membros do Plenário presentes na 115^a Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de dezembro de 2022, deliberam que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

Consulta Pública

A Consulta Pública nº 93/2022, do PCDT da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, foi realizada entre os dias 14/12/2022 e 02/01/2023. Foram recebidas 189 contribuições, sendo a maioria de profissional de saúde (N=136, 72%). A maioria dos participantes foi do sexo masculino (N=126, 67%), autodeclarados da cor ou etnia branca (N=139, 74%), de 25 a 59 anos de idade (N=129, 84%) e proveniente das regiões sul e norte do Brasil (N=129, 71%). Além disso, 57% participantes (N=108) ficou sabendo da consulta pública por amigos, colegas ou profissionais de trabalho.

Os participantes responderam a três perguntas: a) “O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz?” (189 respostas, 100% das contribuições); b) “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” (116 respostas, 61% das contribuições); c) “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?” (78 respostas, 41% das contribuições). A primeira pergunta apresentava opções pré-definidas como resposta, sendo que 114 participantes (60%) consideraram a proposta de PCDT muito ruim.

As contribuições para as perguntas b e c foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: i) leitura de todas as contribuições, ii) identificação e categorização das ideias centrais, iii) resposta às principais contribuições e iv) adequação do texto do PCDT. Ainda, 30 anexos foram enviados e analisados.

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas e respectivos comentários. O conteúdo integral das contribuições e os anexos enviados estão disponíveis na página da CONITEC em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>.

Quadro I. Contribuições da CP nº 93/2022 e respectivas respostas.

Contribuição	Comentário
<p>“(...)</p> <p>Em agosto de 2019, sacubitril valsartana foi incorporado ao SUS para pacientes com ICFer— com classe funcional NYHA II e BNP > 150 pg/mL (ou NT-ProBNP > 600 pg/mL), com fração de ejeção reduzida (FEVE ≤ 35%), idade menor ou igual a 75 anos e refratários ao melhor tratamento disponível— mediante evidências robustas de eficácia e segurança demonstradas principalmente no estudo PARADIGM-HF. À época, a evidência foi considerada—pelos técnicos da CONITEC—em sua maioria como de boa qualidade (BRASIL, 2019).</p> <p>(...)</p> <p>Logo, entende-se que alguns pontos trazidos na discussão sobre a atualização do PCDT para ICFer (BRASIL, 2022a) são contraditórios, uma vez que na própria avaliação de qualidade efetuada pelos técnicos da CONITEC em 2019, os estudos envolvendo sacubitril valsartana foram avaliados como de boa qualidade metodológica.</p> <p>(...)</p> <p>como não existem estudos <i>head to head</i> que apontem diferenças em termos de eficácia e segurança entre os fármacos, mas há trabalhos que apontam benefício clínico com o uso associado de ambos em pacientes com terapia padrão otimizada, fica evidente que esses medicamentos não são substitutivos no cuidado e que não existem critérios científicos que possam embasar uma escolha primária entre eles.</p> <p>Esse ponto já havia sido endereçado em outras reuniões da CONITEC, incluindo aquelas relacionadas à incorporação de dapagliflozina para ICFer. Houve uma discussão importante sobre o fato do demandante apresentar, na ocasião, uma análise de custo-minimização entre sacubitril valsartana e dapagliflozina, sugerindo que estes medicamentos poderiam ser substitutivos. O demandante foi duramente criticado pelo Plenário, pois apesar das evidências apresentadas serem robustas e de boa qualidade no que tange à eficácia e segurança de dapagliflozina para o tratamento de pacientes com ICFer, a escolha do comparador na avaliação econômica de custo-minimização foi inadequada, visto que as estratégias em comparação (dapagliflozina e sacubitril valsartana) não são substitutivas no processo de cuidado destes pacientes, mas sim complementares.</p> <p>Desta forma, a decisão do Plenário em estabelecer um critério subjetivo de escolha de dapagliflozina em detrimento à sacubitril valsartana, como segunda linha de tratamento para pacientes com ICFer, vai em contramão às perguntas PICOs utilizadas no processo de avaliação das tecnologias em questão, comprometendo a legitimidade do processo administrativo, e, portanto, ao que foi discutido em reuniões anteriores da CONITEC e ao que foi proposto pelo grupo elaborador do HAOC.</p> <p>O critério assumido para estabelecer a dapagliflozina como medicamento de primeira escolha em pacientes sintomáticos com terapia já otimizada, com base no preço de aquisição do fármaco, sem considerar uma avaliação econômica completa que justifique a decisão, é conflitante. Além disso, foi sugerido que esta escolha—dapagliflozina em segunda linha— poderia estar relacionada com a possibilidade de maior adesão terapêutica em virtude de uma comodidade posológica. Esta argumentação é EQUÍVOCA</p>	<p>Sugestão acatada.</p>

Contribuição	Comentário
<p>e empírica, visto que a adesão à farmacoterapia é multifatorial, não existindo NENHUM ESTUDO, salvo melhor juízo, que aponte que estes fatores são importantes quanto à preferência dos pacientes e possam mediar a adesão ao tratamento e respaldar as decisões e escolhas do Plenário. Desta forma, acreditamos que os critérios precisam ser claros e transparentes, uma vez que as decisões da CONITEC são sempre embasadas com grande rigor científico. (...)"</p>	
<p>“(...) Nos últimos 3 anos, os benefícios do uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com ICFER foram demonstrados. Dapagliflozina e empagliflozina foram testados respectivamente nos estudos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced e demonstraram redução de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes sintomáticos com FEVE < 40% em tratamento clínico otimizado com terapia tripla incluindo IECA/BRA ou sacubitril-valsartana + betabloqueador (bisoprolol, carvedilol ou succinato de metoprolol) + antagonista mineralocorticoide. Em ambos os estudos, em torno de 95% dos pacientes estavam em uso de betabloqueador; 90-97% em uso de IECA/BRA ou sacubitril-valsartana e 70% em uso de antagonista mineralocorticoide.</p> <p>(...)</p> <p>O primeiro ponto a destacar é que os benefícios de sacubitril-valsartana e iSGLT2 ocorrem precocemente, uma vez demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos com menos de 30 dias de tratamento. Portanto, preconiza-se o uso de terapia quádrupla o mais precocemente possível.</p> <p>O segundo ponto refere-se ao impacto em mortalidade da associação de drogas no tratamento da ICFER que foi analisado em diferentes metanálises. A associação de sacubitril-valsartana, betabloqueador e antagonista mineralocorticoide reduz mortalidade cardiovascular em 64%. O uso de terapia quádrupla incluindo sacubitrilvalsartana; betabloqueador; antagonista mineralocorticoide e dapagliflozina revelou ganho de sobrevida de cerca de 6,3 anos em paciente de 55 anos e de 4,4 anos em paciente de 65 anos quando comparado com o tratamento convencional, envolvendo somente um iECA/BRA e betabloqueador. Esta evidência reforça a importância da terapia quádrupla incluindo sacubitril-valsartana como bloqueador do sistema reninaangiotensina.</p> <p>O terceiro ponto, refere-se à proposta de substituição de dapagliflozina e IECA/BRA por sacubitril-valsartana em pacientes sintomáticos que aparece no fluxograma proposto pela CONITEC. No entanto, não há embasamento científico para esta substituição. É preciso ficar bem estabelecido que uso de sacubitril-valsartana não está condicionado a ausência de uso de iSGLT2 e vice-versa. De fato, estas medicações têm mecanismos de ação diferentes e tem ação complementar no tratamento da ICFER”.</p>	Sugestão acatada.
<p>“(...) A ABRAF (Associação Brasileira de Apoio à Família com Hipertensão Pulmonar e Doenças Correlatas) corrobora o posicionamento do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) quanto à necessidade de disponibilização do iSGLT2 e do sacubitril/valsartan no Sistema Único de Saúde (SUS) em conjunto ou rapidamente escalonados quando necessário”.</p>	Agradecemos a contribuição.
<p>“(...) Um ponto, entretanto, que sugerimos a alteração é a possibilidade de substituir a dapagliflozina por sacubitril valsartana caso o paciente permaneça sintomático, conforme trechos abaixo retirados do relatório:</p>	Sugestão acatada.

Contribuição	Comentário
<p>Baseamos esta sugestão no fato de que tais medicamentos (dapagliflozina), um inibidor do cotransportador sódio/glicose do tipo 2 (iSGLT2), e sacubitril valsartana, uma associação de bloqueador do receptor da angiotensina com inibidor da neprilisina (INRA), apresentam mecanismos de ação distintos e não substitutíveis¹⁻³.</p> <p>Adicionalmente, até o momento, não há qualquer evidência científica que suporte a substituição da dapagliflozina pelo sacubitril-valsartana para melhorar a sintomatologia ou prognóstico do paciente.</p> <p>No ensaio clínico que investigou a eficácia e segurança da dapagliflozina para pacientes com ICFer (DAPAHF) 10, 11% dos pacientes no início do estudo estavam tratados com sacubitril-valsartana, e estes pacientes não diferiram quanto a eficácia e segurança da dapagliflozina. Logo, esta evidência¹⁰ assim como as diretrizes científicas acima citadas¹⁻⁵, fundamentam a combinação dos dois tratamentos (sacubitril-valsartana e dapagliflozina), mas não a substituição de dapagliflozina por sacubitril-valsartana.</p> <p>Outro ponto que sugerimos ajuste é quanto as opções de medicamento para o tratamento da ICEFr nas páginas 26 e 27 do relatório preliminar. A AstraZeneca Brasil é detentora da marca Seloken® (tartarato de metoprolol), que é o tartarato de metoprolol de referência⁶, e não há indicação em bula para o tratamento da ICFer</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. European Heart Journal (2021) 00, 1-128; doi:10.1093/eurheartj/ehab368. 2. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 3. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021 4. NICE. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. https://www.nice.org.uk/guidance/ta679 5. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Recommendation and Reasons https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0642%20Forxiga%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20January%202021%C%2021_revised_redacted_for%20posting.pdf (...)" 	
<p>“(...)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O parâmetro de melhora da sobrevida é sim em parte derivada dos sintomas, mas é fundamentalmente derivada da melhoria do remodelamento cardíaco, isto é, a redução dos diâmetros das cavidades e especialmente a melhora da fração de ejeção. Se estamos diante de um paciente que faz uso de BB, IECA e ARM e persiste sintomático, simplesmente introduzir um sacubitril /valsartana ou um iSGLT2 e aguardar melhora de sintoma equivale a introduzir um dos componentes de um esquema antineoplásico e ficar esperando o paciente ficar assintomático ou não, independente de avaliar se a sobrevida será afetada. Não faz sentido, ainda porque a melhora do remodelamento se dá depois de 4 a 6 meses. Portanto a introdução da dapagliflozina e do sacubitril valsartana no lugar do IECA ou BRA devem ocorrer o quanto antes, idealmente ser simultâneas e no caso da segunda, titulada até a dose máxima ou a máxima tolerada. 	<p>Sugestão acatada.</p>

Contribuição	Comentário
<p>2. Se o paciente ficar assintomático, não é correto determinar automaticamente que o tratamento esteja adequado, pois sabemos que na vida real os pacientes simplesmente se limitam (evitando as atividades que lhes causam sintomas) e se tornam artificialmente assintomáticos. Sendo assim iSGLT2 e INRA deveriam ser adicionados para o tratamento da ICFer independentemente dos sintomas, uma vez que diversas metanálises e compilações de dados corroboram que a melhora da sobrevida se dá quando a dapagliflozina e o sacubitril valsartana são adicionadas ao tratamento padrão.</p> <p>3. Segundo dados do estudo “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”, estimou-se que aos 55 anos haveria um ganho de sobrevida de cerca de 6,3 anos com o uso de espironolactona, betabloqueador, sacubitril valsartana e dapagliflozina e aos 65 anos este ganho seria de 4,4 anos, quando comparado com o tratamento convencional, envolvendo somente um iECA ou BRA e betabloqueador. Em metanálise, Tromp e colaboradores, avaliando 75 estudos representando 95,444 participantes concluiu que a combinação de INRA, BB, ARM e iSGLT2 era a combinação mais efetiva para reduzir morte por todas as causas (HR: 0.39; 95% CI: 0.31-0.49) e morte cardiovascular (HR 0,33; 95 CI:0,23-0,4).</p> <p>4. Dessa maneira, nos posicionamos que no paciente com disfunção ventricular importante e sintomática, ambas as condutas devem ser tomadas o mais simultaneamente e o quanto antes possível: (1) o IECA ou BRA devem ser substituídos pelo sacubitril valsartana e (2) introduzir um iSGLT2, no caso desta consulta, a dapagliflozina.</p> <p>Sobre o impacto orçamentário, no Brasil, hoje há cerca de 250 mil internação por IC por ano, sem contar as idas a unidades de emergência por piora da IC. Considerando-se os dados do estudo DAPA-HF e EMPEROR-Reduced houve uma redução de hospitalização ou ida a Pronto Socorro da ordem de 30%. Essa redução de 30% na instabilidade clínica, significa que o número de internações cairia de 250 mil para 175 mil por ano, representando uma enorme redução de gastos pelo SUS, além do ganho de sobrevida e qualidade de vida para os pacientes, como já mencionado acima mencionado. No caso do sacubitril/valsartan, a redução de mortes por causas cardiovasculares é de 20% e a redução de admissões hospitalares é de 21%, novamente representando redução significativa de recursos alocados.”</p>	
“Não há base científica para a alteração. Vai retirar benefícios que o paciente já gozam pelo SUS.”	Sugestão acatada.
“Meu Pai é usuário de Sacubitril/ Valsartana, ele foi diagnosticado a muito tempo com IC, usava Enalapril e outras substâncias para IC, quando esse ano ele mudou de Enalapril para o Sacubitril/ Valsartana, é um absurdo o que vocês estão propondo, hoje o meu Pai vive uma vida muito melhor. A fração de ejeção dele era de 26% e hoje está com 43%”	Críticas respeitadas.
“Manutenção do Sacubitril Valsartana alinhado a dapagliflozina caso não seja possível, ter sacubitril valsartana na primeira linha como já recomendado pelo Guideline Americano. Não existe nenhum estudo que demonstre remodelamento reverso cardíaco ou BNP por parte ISGLT2, e com S/V já temos evidencia.”	Sugestão acatada.

Contribuição	Comentário
<p>“O fluxograma proposto representa um retrocesso no que diz respeito ao tratamento da insuficiência cardíaca. Os pacientes do estudo PARADIGM-HF e PIONEER-HF, principais evidências para uso do sacubitril-valsartana, não utilizavam dapagliflozina. Os estudos embasam o uso da droga como primeira opção. A terapia quádrupla com betabloqueador + IECA/BRA/INRA + antagonista de mineralocorticoide + iSGLT2 é a proposta de tratamento mais aceita atualmente desde o início da terapia. Evidências como o estudo STRONG-HF nos trazem resultados que embasam essa recomendação.”</p>	<p>Sugestão acatada.</p>
<p>“(...) No caso da ICFer, o documento, publicado no dia 13/12/2022, apresenta critérios de diagnóstico e condutas de tratamentos, conforme os sintomas e a classificação de risco da doença. No entanto, ressaltamos a importância de estabelecer critérios para o diagnóstico e tratamento da IC em todo o seu espectro.</p> <p>Esta classificação separa os pacientes em três categorias: IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), e IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFElr). A frequência relativa desses subtipos de IC foi descrita em um registro que avaliou mais de 23.000 pacientes com IC de todo o mundo, e relatou que 53,6% tinham ICFEr, 20,6% tinham ICFElr, e 24,6% ICFEp, ou seja, 45,2% dos pacientes com FEVE acima de 40%. Dessa forma, ressaltamos que o PCDT em questão cobre apenas metade dos pacientes que são acometidos pela IC.</p> <p>(...)</p> <p>No caso da ICFer, e conforme corretamente abordado neste protocolo, há disponibilidade de múltiplas classes de fármacos com efeito protetor sobre eventos cardiovasculares e mortalidade, fornecendo caminhos viáveis para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela patologia.</p> <p>No entanto, para os pacientes com ICFEp, o resultado de quase todos os estudos que avaliaram as mesmas classes de fármacos usados em pacientes com ICFer não teve tiveram seu desfecho primário atingido. Uma importante exceção se refere aos inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2 (iSGLT2), sendo a empagliflozina o único medicamento da classe aprovado para o tratamento da IC, independente da FEVE, até o momento”.</p>	<p>Sugestão não acatada. A ampliação do escopo do documento (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida) não foi o objetivo da presente atualização.</p>
<p>“Importante que o acesso dos pacientes ao tratamento da ICFER não necessite da comprovação de BNP e pró BNP, uma vez que o acesso desses exames pelo SUS é precário e impeditivo.”</p>	<p>Sugestão não acatada. A presente atualização preconiza o uso de sacubitril valsartana conforme condicionantes de sua incorporação no âmbito do SUS (Portaria SCTIE/MS nº 40, de 09 de agosto de 2019).</p>

As contribuições apresentaram argumentos desfavoráveis à recomendação do Plenário da Conitec em disponibilizar sacubitril valsartana apenas aos pacientes que apresentaram falha ao tratamento com dapagliflozina (uso associado ou em substituição). Para tanto, foram apontadas: i) diretrizes nacionais e internacionais (americana e europeia) e recomendações de agências de ATS (NICE e CADTH) que vão de encontro à recomendação da Conitec, ii) a ausência de evidência que subsidie o uso de dapagliflozina antes do uso de sacubitril valsartana, uma vez que nos estudos PARADIGM-HF e PIONEER-HF os participantes não haviam utilizado dapagliflozina antes de usar sacubitril; iii) a ausência de evidência que subsidie a potencial maior adesão à dapagliflozina apontada pelo Plenário durante a avaliação do PCDT; e iv) o fato de que os pacientes atualmente têm acesso a sacubitril valsartana e que a mudança do tratamento representaria um retrocesso. Também foi mencionado que: i) o relatório da Conitec de avaliação de sacubitril valsartana, em 2019, apontou que a evidência era de boa qualidade em oposição ao discutido no Plenário durante a avaliação do PCDT; e ii) a discussão do Plenário da Conitec, durante a reunião que discutiu a incorporação de dapagliflozina, em 2022, em que foi apontado que sacubitril valsartana não deveria ter sido definido como comparador, já que não são terapias substitutivas.

Além desses pontos, duas contribuições apontaram a necessidade de suprimir o medicamento ‘tartarato de metoprolol’ do PCDT, mantendo apenas a opção ‘succinato de metoprolol’, uma vez que o primeiro não é indicado para o tratamento de ICFer; três contribuições foram desfavoráveis à exigência da dosagem de BNP, uma vez que o acesso do exame pelo SUS é difícil e restringiria o acesso aos medicamentos; e uma contribuição apontou a importância de ampliar o escopo do PCDT para todos os pacientes com insuficiência cardíaca.

Deliberação Final

Os membros da Conitec, presentes na 116^a Reunião do Comitê de PCDT, realizada no dia 16 de março de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 805/2023. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.



DECISÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO
ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTEARIA CONJUNTA SAES/SECTICS Nº 10, DE 13 DE SETEMBRO DE 2024.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, alterado pelo Decreto nº 12.036, de 28 de maio de 2024,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação No 805/2023 e o Relatório de Recomendação no 808/2023 – de março de 2023, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e resarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer

os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAES/SECTICS no 17, de 18 de novembro de 2020, publicada no Diário Oficial da União nº 226, de 26 de novembro de 2020, seção 1, página 111.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ADRIANO MASSUDA

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final de muitas doenças que afetam o coração, o que explica a sua crescente prevalência. A atenção aos pacientes com IC é um desafio pelo caráter progressivo da doença, a limitação da qualidade de vida e a alta mortalidade. Recentemente, o número de pessoas vivendo com IC no mundo foi estimado em 23 milhões. Uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolver a síndrome ao longo da vida¹. No período de 2004 a 2014, foram registradas 301.136 mortes decorrentes de IC em hospitais públicos brasileiros. Entre os anos de 1998 e 2019, foram registrados 567.789 óbitos por IC em adultos com idade acima de 50 anos, o que corresponde à taxa média de 75,5 a cada 100 mil habitantes². IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no País³.

A IC resulta em alterações hemodinâmicas como redução do débito cardíaco e elevação da pressão arterial pulmonar e venosa sistêmica. A suspeita diagnóstica é baseada principalmente em dados de anamnese e exame físico; os principais sinais e sintomas incluem dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores e fadiga. Alterações eletrocardiográficas e na radiografia de tórax são comuns. De acordo com a apresentação clínica, exames complementares, como dosagem sérica de peptídeos natriuréticos de tipo B e ecocardiografia transtorácica, são bastante úteis na definição diagnóstica⁴⁻⁶.

A necessidade de um modelo de acompanhamento longitudinal e multidisciplinar coloca a atenção primária à saúde (APS) como agente central do atendimento de pacientes com IC. No entanto, a complexidade e a falta de familiaridade com o tratamento da doença podem motivar o encaminhamento de muitos dos pacientes para serviços especializados. Esses encaminhamentos devem ser evitados, uma vez que a APS possui condições de proporcionar adequada assistência à maioria dos pacientes com IC. É importante salientar que, por meio do SUS, estão disponíveis medicamentos que possuem impacto positivo na sobrevida dos pacientes com IC, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antagonistas da aldosterona e sacubitril valsartana. Adicionalmente, há medidas não medicamentosas, relacionadas à dieta e prática de atividade física, que devem ser estimuladas nessa população e consistem em componente terapêutico relevante.

Assim, o presente documento tem como objetivo guiar os profissionais da saúde, em especial aqueles que atuam na APS, quanto ao diagnóstico e ao tratamento ambulatorial de IC de qualquer etiologia, em sua apresentação crônica estável, e com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, os quais representam a maioria dos pacientes com IC e cujas condutas são melhor estabelecidas. O presente documento também visa a orientar o profissional em relação a aspectos relacionados à classificação, ao acompanhamento e ao encaminhamento a serviços especializados para atendimento dos doentes. Dessa forma, intervenções no atendimento hospitalar, como terapia de ressincronização cardíaca, não fazem parte do escopo deste Protocolo.

14

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento deste Protocolo envolveu a revisão por especialistas e a adoção de recomendações referentes às tecnologias que se encontram disponíveis no SUS para o tratamento da IC. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no **Apêndice 1**. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no **Apêndice 2**.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- I50.0 Insuficiência cardíaca congestiva
- I50.1 Insuficiência ventricular esquerda
- I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada

4. DIAGNÓSTICO

A IC é uma síndrome de diagnóstico clínico baseado essencialmente em: sinais e sintomas sugestivos, alteração estrutural ou funcional cardíaca, evidência inequívoca de congestão sistêmica ou pulmonar cardiogênica ou níveis elevados de peptídeos natriuréticos 7,8. Em muitos cenários, o diagnóstico de IC pode ser estabelecido de forma rápida apenas com dados de anamnese e exame físico, corroborados por exames subsidiários simples como o eletrocardiograma e a radiografia de tórax. Em situações de dúvida diagnóstica (baixa e moderada probabilidade), outros exames, como a mensuração de peptídeos natriuréticos, podem ter papel relevante no esclarecimento diagnóstico.

Os escores diagnósticos podem ser úteis na investigação clínica, em especial para profissionais menos experientes, por apresentarem-se em formato de questionário estruturado que compila fatores de risco, sintomas e sinais, servindo como guia para a avaliação médica. Os critérios de Boston e Framingham (Quadro 1 e Quadro 2) são os escores com maior experiência de uso. O seu uso pode auxiliar na classificação de probabilidade clínica de se ter IC e guiar a escolha de exames complementares⁹⁻¹².

Os sintomas e sinais de IC não são exclusivos da doença, podendo estar presentes em outras enfermidades, em especial outras doenças cardiopulmonares. Entre os achados clínicos, a dispneia é o sintoma mais frequente em pacientes com IC, embora possa ser observada em outras condições clínicas. Turgência venosa jugular, refluxo hepatojugular e presença de terceira bulha (ritmo de galope) indicam elevada suspeita de IC, apesar de usualmente não estarem presentes na maioria dos pacientes com essa doença^{13,14}. Em geral, a apresentação da IC pode ser bastante variável, o que pode ser desafiador para o profissional da saúde e geralmente demanda uma avaliação adicional por meio de exames complementares.

Quadro 1. Critérios de Boston para classificação da probabilidade de desenvolver IC⁶

História	
Dispneia em repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao caminhar em terreno plano	2
Dispneia ao caminhar em terreno inclinado	1
Exame físico	
Frequência cardíaca entre 91-110 bpm	1
Frequência cardíaca maior que 110 bpm	2
Turgência venosa jugular	2
Turgência venosa jugular + hepatomegalia ou edema	3
Creptações pulmonares basais	1
Creptações pulmonares além das bases pulmonares	2
Sibilos	3
Terceira bulha (ritmo de galope)	3
Radiografia de tórax	
Edema pulmonar alveolar	4
Edema pulmonar intersticial	3
Efusão (derrame) pleural bilateral	3
Índice cardiotóraco maior que 0,50	3
Redistribuição do fluxo para ápices pulmonares	2

Nota: Não são permitidos mais do que quatro pontos em cada uma das categorias. De acordo com a soma dos escores:
< 4 pontos – diagnóstico de IC improvável; 5-7 pontos – diagnóstico de IC possível; 8-12 pontos – diagnóstico de IC definitivo.

Quadro 2. Critérios de Framingham para diagnóstico de IC⁶

Critérios maiores	
Dispneia paroxística noturna	
Turgência jugular	
Cardiomegalia à radiografia de tórax	
Edema agudo de pulmão	
Terceira bulha (ritmo de galope)	
Aumento da pressão venosa central (> 16 cm H ₂ O no átrio direito)	
Refluxo hepatojugular	
Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento	
Critérios menores	
Edema de tornozelos bilateral	
Tosse noturna	
Dispneia a esforços ordinários	
Hepatomegalia	
Derrame pleural	
Diminuição da capacidade funcional em um terço da máxima registrada previamente	
Taquicardia (FC > 120 bpm)	

Nota: Para o diagnóstico, o paciente deve apresentar 2 critérios maiores ou 1 critério maior + 2 critérios menores.

Os peptídeos natriuréticos BNP e NT-proBNP possuem propriedades diagnósticas semelhantes entre si, sendo seu uso intercambiável. Os pontos de corte sugeridos são 35 pg/mL para o BNP e 125 pg/mL para o NT-proBNP. Entretanto, a probabilidade de IC aumenta quanto maior forem os níveis séricos desses peptídeos. Assim, naqueles pacientes em que evidências inequívocas de congestão sistêmica ou pulmonar cardiogênicas não são encontradas, avaliar a concentração plasmática dos peptídeos natriuréticos é útil como método de apoio ao diagnóstico e pode ser a conduta inicial em indivíduos com suspeita de IC com probabilidades clínicas baixa.

Vale lembrar que os níveis séricos de BNP e NT-proBNP podem estar elevados em outras situações patológicas (Quadro 3), sendo necessária a confirmação diagnóstica por ecocardiografia no caso de resultados positivos. O uso de BNP e NT-proBNP é preconizado neste Protocolo para fins diagnósticos em pacientes com baixa ou moderada probabilidade clínica de IC. O presente documento preconiza o seu uso em pacientes com diagnóstico de IC já estabelecido apenas para verificação dos critérios de inclusão para uso de sacubitril valsartana.

Quadro 3. Outras causas de elevação de peptídeos natriuréticos ¹⁵

Outras causas de origem cardíaca
Síndromes coronarianas agudas
Embolia pulmonar
Miocardite
Hipertrofia ventricular esquerda
Cardiomiotipatia hipertrófica ou restritiva
Doença valvar
Doença cardíaca congênita
Taquiarritmias atriais e ventriculares
Contusão cardíaca
Cardioversão e choque de cardiodesfibrilador implantável
Procedimentos cirúrgicos envolvendo o coração
Hipertensão pulmonar
Outras causas de origem não cardíaca
Acidente vascular cerebral isquêmico
Hemorragia subaracnoidea
Disfunção renal moderada a grave
Disfunção hepática moderada a grave
Infecções graves (incluindo pneumonia e sepse)
Queimaduras graves
Anemia
Anormalidades metabólicas e hormonais graves

O fluxograma para diagnóstico da IC crônica encontra-se na **Figura 1**. O processo diagnóstico inicia-se pela avaliação clínica do paciente, pela qual o profissional pode classificá-lo em função da probabilidade de ele ter IC. Essa classificação pode ser realizada com o auxílio de escores clínicos, como os critérios de Boston (**Quadro 1**). Neste caso, a pontuação igual ou inferior a 4 consiste em baixa probabilidade clínica (diagnóstico improvável) e entre 5 e 7 consiste em moderada probabilidade clínica (diagnóstico possível), necessitando, em ambos os casos, exames complementares para definição diagnóstica. Pacientes com baixa probabilidade clínica de IC devem submeter-se à investigação inicial com a dosagem sérica de BNP ou com NT-proBNP, uma vez que resultados negativos desses exames têm elevado valor preditivo negativo e pacientes com resultados negativos devem ser investigados para outras hipóteses diagnósticas. Aqueles com

resultados positivos devem seguir a investigação com ecocardiografia transtorácica para confirmação diagnóstica de IC.

Em pacientes com probabilidade moderada, a investigação inicial poderá ser realizada com BNP/NT-proBNP ou com a ecocardiografia, a depender da facilidade de acesso e disponibilidade de cada um desses métodos diagnósticos.

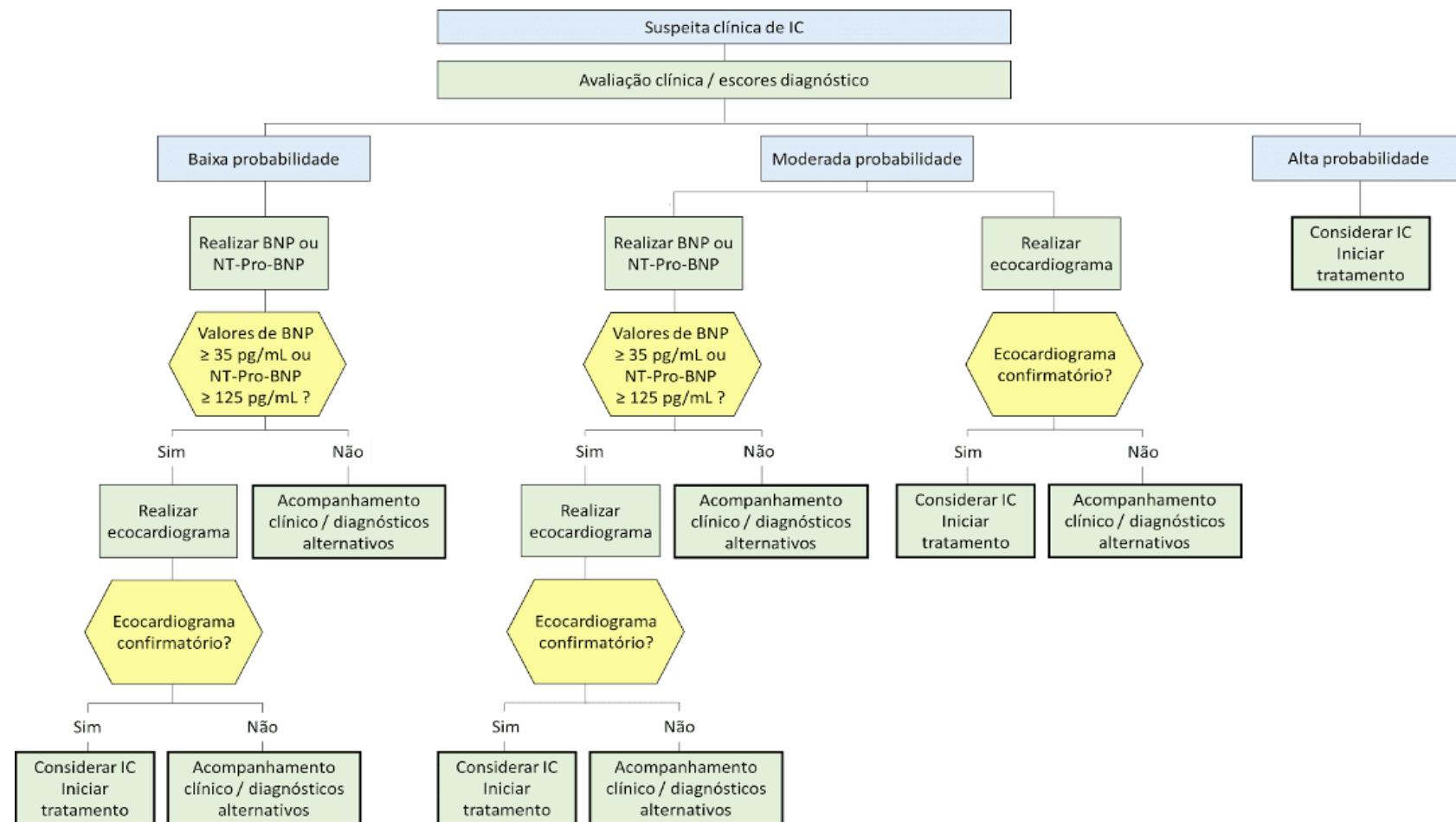


Figura 1. Fluxograma de diagnóstico da IC.

Em pacientes com alta probabilidade clínica, não se recomendam testes diagnósticos adicionais, em especial BNP ou NT-proBNP, já que nesses pacientes, a probabilidade de IC continua alta mesmo com resultados negativos dos peptídeos natriuréticos ou da ecocardiografia. A ecocardiografia não é necessária para fins diagnósticos nesses casos, mas deverá ser solicitada posteriormente para mensurar a fração de ejeção e demais parâmetros cardíacos, permitindo o planejamento terapêutico mais adequado guiado por esses parâmetros e o reconhecimento dos casos de IC com fração preservada, cujo tratamento farmacológico específico é diferente daquele preconizado para a IC de fração de ejeção reduzida. O tratamento inicial, incluindo diuréticos, deve ser iniciado antes do resultado da ecocardiografia.

Apesar de o presente documento ser específico para IC com fração de ejeção reduzida, é importante atentar para a existência da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A apresentação clínica da ICFEP é a mesma da IC com fração de ejeção reduzida, e sua incidência vem aumentando com o envelhecimento da população. Deve-se suspeitar de ICFEP no paciente com achados característicos de IC na história clínica, exame físico e radiografia de tórax, com ecocardiografia mostrando fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal (maior que 50%), em especial na apresentação de BNP ou NT-proBNP elevados, uma vez descartados outros diagnósticos diferenciais. Esse paciente deve ser encaminhado para atendimento na atenção especializada para avaliação diagnóstica e tratamento inicial.

Alguns pacientes podem apresentar as manifestações de IC de forma abrupta, seja com novos sintomas, seja pela exacerbação da síndrome clínica existente. Pacientes com suspeita de IC aguda ou com IC crônica com descompensação aguda devem ser avaliados em serviço de emergência. Esses pacientes têm apresentação clínica diversa; em sua maioria, apresentam sintomas de congestão pulmonar ou sistêmica, mas podem apresentar sinais associados a baixo débito cardíaco, como hipoperfusão, hipotensão e choque. Adicionalmente, esses pacientes devem ser investigados quanto à causa subjacente à agudização, que pode ocorrer em função, por exemplo, de síndrome coronariana aguda, miocardite e doença valvar, entre outras.

4.1. Classificação da insuficiência cardíaca

Os pacientes com IC são classificados de acordo com a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), a qual gradua a doença em 4 níveis (**Quadro 4**).

Quadro 4. Classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA)⁶

Classe NYHA	Descrição
I	Sem limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço, palpitações.
II	Discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam dispneia, cansaço, palpitações.
III	Importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidades inferiores causam dispneia, cansaço, palpitações.
IV	Limitações para realização de qualquer atividade física. Sintomas de IC podem ocorrer em repouso.

Apesar de a classificação funcional da NYHA possuir certo grau de subjetividade em sua avaliação, uma vez que se baseia em atividades cotidianas que são variáveis entre os indivíduos, é de fácil aplicação e possui alta relevância clínica. Essa classificação auxilia na definição terapêutica e na avaliação da resposta ao tratamento, contribuindo para otimizar o atendimento clínico⁴⁻⁶.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Estão contemplados neste Protocolo adultos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, portadores de IC na sua apresentação crônica estável, com fração de ejeção reduzida – definida como fração de ejeção $\leq 40\%$.

Adicionalmente, o uso de sacubitril valsartana hidratada está indicado para pacientes com IC que apresentem os seguintes critérios:

- Idade inferior a 75 anos;
- Classe funcional NYHA II;
- Fração de ejeção reduzida ($\leq 35\%$);
- Níveis de BNP $> 150 \text{ pg/mL}$ ou NT-ProBNP $> 600 \text{ pg/mL}$;
- Estar em tratamento otimizado, isto é, em uso de doses máximas toleradas dos medicamentos preconizados (IECA ou ARA II, betabloqueadores, espironolactona) e em doses adequadas de diuréticos, em caso de congestão;
- Apresentar sintomas, como dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes.

Já para uso de dapagliflozina, o paciente deve apresentar os seguintes critérios de inclusão:

- Idade igual ou acima de 18 anos;
- Classe funcional NYHA II a IV;
- Fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$);
- Apresentar sintomas como dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estão excluídos deste Protocolo pacientes com IC aguda ou com IC crônica descompensada ou com IC e fração de ejeção preservada ou levemente reduzida ($> 40\%$).

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da IC deve ser baseado em evidências e envolve ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, com a adoção de condutas medicamentosas e não medicamentosas. Detalhes adicionais sobre as recomendações encontram-se no **Apêndice 1**.

7.1. Tratamento não farmacológico

A abordagem não medicamentosa é voltada para o autocuidado e pressupõe a atuação de uma equipe interdisciplinar na redução da morbimortalidade e melhora da qualidade de vida dos pacientes com IC¹⁶⁻¹⁹.

O autocuidado consiste na adoção de um conjunto de comportamentos em saúde associados a melhores resultados na adesão medicamentosa, prática de atividade física, dieta saudável, controle de peso, monitorização dos sinais e sintomas de descompensação e gerenciamento de fluidos²⁰. A seguir, apresentam-se as principais condutas recomendadas.

Atividade física

A prática de exercício aeróbico em pacientes com IC é segura, tem inúmeros benefícios como a redução da mortalidade e hospitalizações, e, portanto, deve ser recomendada aos indivíduos em condição de saúde estável²¹⁻²³. Entretanto, deve ser individualizada (considerando as especificidades de cada paciente) e estar inserida dentro de um programa de reabilitação cardíaca que contemple uma avaliação médica, apoio psicossocial e o planejamento da atividade física feito por profissional especializado, como um profissional de educação física.

O plano de exercício físico deve ser adaptado a cada paciente quanto à intensidade (aeróbica e anaeróbica), tipo (resistência e força), método (contínuo e espaçado), aplicação (sistêmica, regional e respiratória), controle (supervisionado e não supervisionado) e ambiente (hospital/centro de reabilitação e domicílio). A maioria dos pacientes com IC pode realizar um treino aeróbico progressivo, até que um alvo de 25 a 60 min/dia, pelo menos 3 vezes por semana, seja atingido, incluindo atividades como caminhadas e corridas leves em esteira ou ao ar livre e bicicleta ergométrica, de acordo com as preferências do paciente e seu perfil de comorbidades coexistentes, em especial do sistema osteoarticular⁶.

A atividade pode ser interrompida caso o paciente apresente angina, tontura ou piora no padrão da dispneia. Assim, o paciente deve ser orientado sobre a possibilidade de surgimento desses sintomas e sobre a necessidade de comunicá-los ao profissional da saúde.

Pacientes com arritmia não controlada, doença valvar grave com estenose ou regurgitação, IC descompensada e pacientes com classe funcional grau IV não devem realizar exercício aeróbico, uma vez que estes são contraindicados. Pacientes mais graves (por exemplo, em classe funcional III ou com presença de comorbidades) devem realizar atividade supervisionada.

Atualmente, existem programas e locais públicos destinados à promoção da atividade física, como o Programa Academia da Saúde e os Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF), que podem auxiliar na prática efetiva do exercício^{24,25}.

Restrição hidrossalina

A redução da ingestão hídrica não deve ser recomendada a todos os pacientes com IC. Apenas pacientes com sinais e sintomas de congestão persistente, classe funcional avançada (III-IV) ou com hiponatremia se beneficiam desta conduta, sendo recomendada restrição de líquidos de 1,5 - 2 litros por dia, a fim de reduzir os sintomas relacionados à congestão^{26,27}.

Em relação à ingestão de sódio, sugere-se uma dieta normossódica (aproximadamente 7 g de sal/dia)^{6,28}. Dietas restritivas (ingestão inferior a 5 g de sal/dia) têm mostrado piores resultados, possivelmente devido à redução de pressão oncótica intravascular, enquanto a dieta hipersódica pode levar à retenção hídrica (**Apêndice 1**).

Controle do peso corporal

O excesso de peso está associado ao aumento da massa e tensão no ventrículo esquerdo (VE) e, consequentemente, à deterioração dos sinais e sintomas na IC²⁹. Entretanto, evidências confirmam que, entre os pacientes com IC, o Índice de Massa Corpórea (IMC) entre 30 e 35 kg/m² está associado a uma menor mortalidade e taxas de hospitalização quando comparado àqueles com IMC normal (entre 20 e 25 kg/m²), o que é conhecido como "Paradoxo da obesidade". Ainda, outros estudos mostraram um aumento da mortalidade em pacientes com IMC acima de 35 kg/m².

Desta forma, pacientes com IC e IMC maior que 35 kg/m² (obesidade grau II), devem ser orientados a reduzir seu peso, seguindo as recomendações gerais para o controle da obesidade, que visam à prevenção de doenças cardiovasculares e à melhora de sintomas como dispneia e intolerância ao exercício físico. Para pacientes com IMC inferior a 35 kg/m², sugere-se não orientar a redução de peso, exceto se apresentarem outras condições clínicas para a qual a conduta seja indicada (por exemplo, diabetes ou osteoartrose).

Imunização

A vacinação anual contra influenza é recomendada aos pacientes com diagnóstico de IC devido ao seu impacto positivo sobre a taxa de internações por pneumonia. Embora não existam evidências consistentes que demonstrem os benefícios da vacinação para pneumococos e COVID-19 sobre os indicadores de morbimortalidade na IC, estas imunizações também são indicadas³⁰.

7.2. Tratamento farmacológico

O objetivo deste tratamento é o aumento da sobrevida, redução de hospitalização devido à IC e melhora dos sintomas, podendo ser utilizados de forma combinada quando apropriado. A **Figura 2** esquematiza o tratamento medicamentoso dos pacientes com IC que permanecem sintomáticos com o tratamento padrão. Este Protocolo considera como tratamento padrão aquele

composto por IECA, betabloqueadores, ARA II, antagonistas de aldosterona, podendo estar associado a diuréticos.

De acordo com a recomendação da Conitec em 2016, a ivabradina não está incorporada ao SUS, uma vez que as evidências demonstraram que o efeito do medicamento é consagrado à diminuição de internações com aumento de risco de fibrilação atrial, não recomendou incorporação desse medicamento no SUS³¹.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

São indicados para tratamento de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos ou assintomáticos, excluídos casos de intolerância, contraindicação e em gestantes (por risco de malformações fetais). Sugere-se iniciar o tratamento com IECA em doses baixas, que devem ser aumentadas gradualmente até as maiores doses toleradas dentro do alvo terapêutico. Qualquer medicamento da classe IECA pode ser usado para o tratamento da IC, sendo o enalapril e o captopril os medicamentos com maior experiência de uso e disponíveis no SUS.

Os efeitos adversos mais relevantes são tosse, hipotensão, insuficiência renal, hipercalemia e angiodema. A disfunção renal induzida por esse medicamento é um possível indicador de doença renovascular subjacente, e a monitorização periódica da função renal e de eletrólitos é indicada, em especial em pacientes com tal predisposição. O aumento da creatinina sérica pode ocorrer após o início da terapia; geralmente é inferior a 10%-20% e não progressivo; 6,4% dos pacientes desenvolvem hipercalemia ($> 5,5$ mEq/L), sendo mais frequente naqueles com creatinina sérica elevada³². Assim, indica-se avaliação clínica e monitorização periódica da função renal e de eletrólitos nesses pacientes.

Betabloqueadores

O uso de betabloqueadores é indicado para pacientes com IC de fração de ejeção reduzida sintomáticos ou assintomáticos e podem ser iniciados em associação a IECA. Os betabloqueadores são o bisoprolol, succinato de metoprolol e carvedilol, sem evidência de superioridade entre eles. Contudo, apenas o succinato de metoprolol e o carvedilol estão disponíveis no SUS.

O tratamento deve ser iniciado em pacientes compensados (não congestos), em dose baixa e gradualmente aumentada até as maiores doses toleradas ou a dose-alvo. Os pacientes devem ser orientados sobre possível piora funcional discreta nas fases iniciais do tratamento.

Níveis pressóricos e frequência cardíaca baixos, desde que o paciente esteja assintomático, são tolerados e não devem ser motivo para redução de dose ou interrupção do uso de betabloqueadores. Inexiste certeza do benefício de outros betabloqueadores, como propranolol e atenolol, uma vez que esses não foram adequadamente avaliados em pacientes com IC e, portanto, seu uso não é preconizado neste Protocolo.

Antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II)

Devem ser utilizados em caso de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida sintomáticos e com intolerância ou contraindicação aos IECA, em especial aqueles que desenvolvem tosse com o uso de IECA. Assim como no uso de IECA, a avaliação clínica e a monitorização periódica da função renal e de eletrólitos são indicadas nesses pacientes. É importante salientar que pacientes intolerantes ao uso de IECA devido à hipercalemia e à perda

de função renal não são candidatos ao uso de ARA II. Não se recomenda associar ARA II e IECA em pacientes com IC devido ao maior risco de piora de função renal³³.

A losartana é o único antagonista do receptor da angiotensina II disponível no SUS.

Antagonistas da aldosterona

O uso de antagonistas de aldosterona é indicado para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e sintomáticos (classe II-IV da NYHA), associados ao tratamento com IECA/ARA II e betabloqueador nas maiores doses toleradas. Devem ser utilizados com cautela em pacientes com perda da função renal e níveis de potássio sérico acima de 5,0 mmol/L, especialmente pelo risco de hipercalemia.

Após o início do tratamento, é importante a dosagem periódica de potássio sérico (por exemplo, após 1ª semana, 1º mês de tratamento e, depois, a cada 1 a 4 meses), assim como quando houver aumento da dose. O uso de antagonistas de aldosterona associado a IECA, ARA II e diuréticos tiazídicos pode favorecer o surgimento de hipercalemia, sendo necessárias dosagens periódicas de potássio sérico em caso de mudanças posológicas maiores.

No Brasil, o único antagonista da aldosterona disponível é a espironolactona, o qual está disponível no SUS.

Diuréticos (de alça ou tiazídicos)

Os diuréticos são eficazes no tratamento da congestão. Inexistem evidências para o seu uso em pacientes sem sintoma ou sinal de congestão.

Os diuréticos de alça produzem diurese mais intensa e de menor duração que os diuréticos tiazídicos, sendo preferencialmente utilizados. Já em pacientes com congestão resistente, podem ser utilizados em combinação dado o efeito sinérgico entre eles.

Os pacientes podem ser orientados a ajustar a dose diurética com base no monitoramento de sintomas, sinais de congestão (edema periférico) e peso diário. A monitorização periódica da função renal e de eletrólitos, em especial dos níveis séricos de potássio, sódio e magnésio, é recomendada dadas as possíveis interações com outros fármacos utilizados para IC.

No SUS, o diurético de alça disponível é a furosemida e o diurético tiazídico é a hidroclorotiazida.

Dapagliflozina

As gliflozinas são fármacos que inibem o cotransporte de sódio e glicose, predominantemente no néfron, tendo sido descritas inicialmente como fármacos antidiabéticos de uso oral. A administração de dapagliflozina na IC em pacientes sintomáticos com fração de ejeção reduzida demonstrou redução de hospitalização por descompensação da síndrome, da mortalidade cardiovascular e da mortalidade total³⁴.

Conforme recomendação da Conitec³⁵, preconiza-se associar dapagliflozina à terapia padrão (IECA, ARA II, betabloqueadores, diuréticos e antagonista de receptor de mineralocorticoides) nos tratamentos dos pacientes adultos com IC com as seguintes características:

- Classe funcional NYHA II a IV;
- Fração de ejeção reduzida $\leq 40\%$;
- Sintomáticos (sintomas como dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes).

Pacientes que cumprem simultaneamente critérios para uso de dapagliflozina e sacubitril valsartana e persistem sintomáticos podem ter o tratamento otimizado para uso simultâneo dos dois medicamentos.

Sacubitril valsartana sódica hidratada

O medicamento sacubitril valsartana sódica hidratada consiste na associação de um fármaco inibidor da neprilisina (sacubitril), inibindo a degradação de substâncias vasodilatadoras, com um antagonista do receptor da angiotensina II (valsartana). O uso de sacubitril valsartana sódica hidratada foi associado a redução de mortalidade e hospitalização em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e níveis elevados de BNP/NT-proBNP.

Conforme recomendação da Conitec³⁶, preconiza-se a substituição de IECA ou ARA II por sacubitril valsartana sódica hidratada em pacientes adultos com IC que satisfaçam as seguintes condições:

- Idade inferior a 75 anos;
- Classe funcional NYHA II;
- Fração de ejeção reduzida $\leq 35\%$;
- BNP $> 150 \text{ pg/mL}$ ou NT-ProBNP $> 600 \text{ pg/mL}$;
- Em tratamento otimizado, ou seja, em uso de doses máximas toleradas dos medicamentos preconizados (IECA ou ARA II, betabloqueadores, espironolactona) e em doses adequadas de diuréticos, em caso de congestão;
- Sintomáticos (sintomas como dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes).

A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes ao dia. Em pacientes com uso prévio de altas doses de IECA ou ARA II e pressão arterial preservada (acima de 100 mmHg), a dose inicial recomendada é de 100 mg duas vezes ao dia. As doses devem ser progressivamente aumentadas a cada 2 a 4 semanas, acompanhadas de monitoramento da função renal e eletrólitos e hipotensão, até a dose alvo de 200 mg duas vezes ao dia.

A definição de classe funcional, paciente sintomático e tratamento otimizado é complexa, e por isso a prescrição inicial do medicamento deve ser realizada preferencialmente por médico especialista. Uma vez iniciado o tratamento, o acompanhamento do paciente em uso de sacubitril valsartana sódica hidratada pode ser realizado no âmbito da APS.

O sacubitril valsartana sódica hidratada é bem tolerado, e os eventos adversos mais comuns são hipotensão e tontura. Foi relatado angioedema em alguns pacientes. Devido ao risco de perda de função renal e de angioedema, esse medicamento composto não deve ser utilizado concomitantemente com IECA ou com outro ARA II. Em pacientes com uso prévio de IECA deve-se iniciar o tratamento com sacubitril valsartana sódica hidratada pelo menos 36 horas após a última dose de IECA, em especial para minimizar o risco de eventos adversos.

Pacientes que cumprem simultaneamente critérios para uso de dapagliflozina e sacubitril valsartana e persistem sintomáticos podem ter o tratamento otimizado para uso simultâneo dos dois medicamentos.

Hidralazina e nitrato de isossorbida

Historicamente, a associação de hidralazina e nitrato de isossorbida foi a primeira conduta de tratamento vasodilatador com benefícios clínicos prováveis em pacientes com IC, tendo sido amplamente utilizada na década de 1980. No contexto atual do tratamento da IC, essa associação tem sido preconizada particularmente em pacientes intolerantes a IECA e ARA II por hipercalemia e perda de função renal. Da mesma forma que os IECA, o tratamento é iniciado com doses baixas, com aumento gradual conforme a tolerância.

Adicionalmente, essa associação medicamentosa pode ser utilizada em pacientes que persistem em classe funcional III e IV da NYHA, apesar de o tratamento estar otimizado (uso de IECA/ARA II ou sacubitril valsartana, betabloqueador, antagonista da aldosterona, dapagliflozina). Essa conduta terapêutica é especialmente preconizada na população negra, para a qual há maior evidência de seu benefício. Na população não negra, as evidências de benefício são mais frágeis.

Digoxina

O benefício do uso da digoxina se restringe a pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento estar otimizado com doses apropriadas de acordo com os estudos clínicos que comprovaram os benefícios (uso de IECA/ARA II ou sacubitril valsartana, betabloqueador, antagonista da aldosterona, dapagliflozina). A digoxina possui uma estreita janela terapêutica e provoca efeitos tóxicos como arritmias, redução da condução atrioventricular, bradicardia sinusal, náusea, vômitos, diarreia e distúrbios visuais.

Doses baixas (0,125 pg/mL em dias alternados) são preferíveis, podendo-se aumentar com cautela as doses caso persistam os sintomas. A dosagem de níveis séricos de digoxina pode ser realizada para ajuste de dose ou na suspeita clínica de intoxicação. Deve-se ter cautela com seu uso em pacientes com função renal alterada, baixo peso, idosos ou dificuldades de entendimento sobre o uso do medicamento; nestes casos, é boa prática iniciar com doses baixas e ajustar de acordo com sintomatologia e dosagem sérica, para assegurar eficácia e segurança.

Adesão Medicamentosa

O uso regular dos medicamentos prescritos é essencial para o tratamento da IC, uma vez que se associa com a diminuição das taxas de morbimortalidade, dos custos com a saúde e com a melhora na qualidade de vida^{6,26,27}. Desta forma, é imprescindível que os profissionais de saúde implementem estratégias para melhorar a adesão medicamentosa nos programas de autocuidado com a IC por meio de intervenções de educação em saúde, mudanças de comportamento e psicossociais³⁷⁻³⁹. É recomendado que os profissionais de saúde ofereçam informações escritas e verbais aos pacientes e seus referentes sociais sobre o curso da doença, etapas terapêuticas necessárias, indicações e benefícios dos medicamentos prescritos, dose, possíveis efeitos adversos. Também devem ser abordados o cronograma mais apropriado para uso do medicamento e a conduta em caso de esquecimento de dose, por meio de uma abordagem individualizada em

um ambiente calmo e privativo. Nesse sentido, podem ser utilizados materiais de apoio, como folhetos, boletins ou outras ferramentas interativas^{37,38}.

É importante que, durante esta abordagem, o profissional verifique se o paciente e seu referente social compreenderam a importância de cada medicamento no tratamento de sua doença, questionando como estes vêm sendo utilizados, a fim de identificar dificuldades na adesão que auxiliem na elaboração de um plano de enfrentamento de barreiras.

A visita domiciliar é um importante instrumento para o monitoramento da adesão medicamentosa a ser realizado pela APS. Além disso, outras ferramentas podem ser utilizadas para melhorar a adesão ao tratamento medicamentoso, como o uso de lembretes fixados em locais visíveis no domicílio do paciente e despertadores eletrônicos⁴⁰.

Fluxograma de tratamento

O fluxograma do tratamento medicamentoso da ICFer com fração de ejeção reduzida encontra-se esquematizado na **Figura 2**.

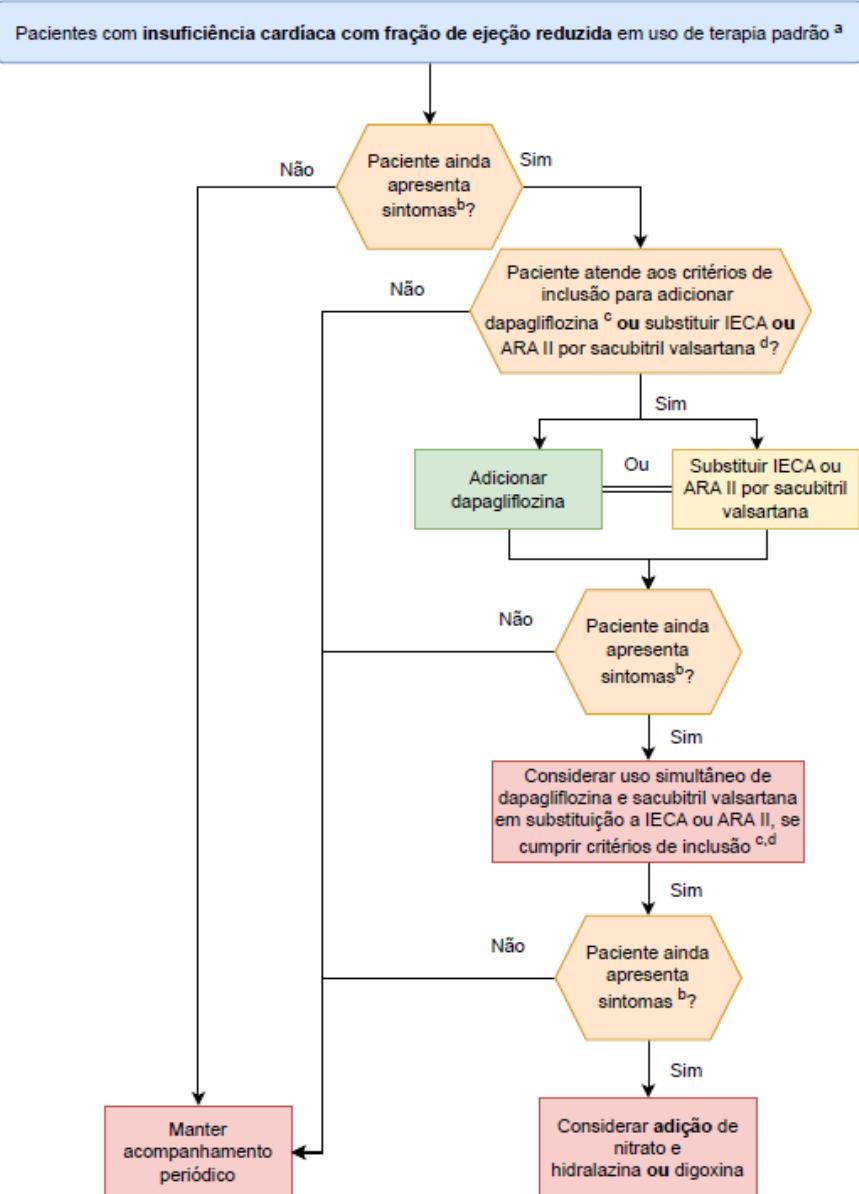


Figura 2. Fluxograma do tratamento medicamentoso da IC com fração de ejeção reduzida.

a – Este Protocolo considera tratamento padrão como uso de por IECA (inibidor de enzima conversora de angiotensina), betabloqueadores, ARA II (antagonista de receptor de angiotensina II), antagonistas de aldosterona, associado ou não a diuréticos; **b** - Reavaliação de sintomas deve ser feita quatro semanas após a otimização de dose do último fármaco; **c** - Critérios de inclusão para adicionar dapagliflozina à terapia padrão: Paciente adulto, com classe funcional NYHA II a IV, fração de ejeção reduzida (< 40%) e que apresente sintomas; **d** - Critérios de inclusão para substituir IECA/ARA II por sacubitril valsartana: Paciente adulto, com idade inferior a 75 anos, classe funcional NYHA II, fração de ejeção reduzida (< 35%), níveis de BNP > 150 pg/mL ou NT-ProBNP > 600 pg/mL, que esteja em tratamento otimizado e apresente sintomas.

7.2.1. Medicamentos

- Captopril: comprimidos de 25 mg;

- Carvedilol: comprimidos de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg;
- Cloridrato de hidralazina: comprimidos de 25 mg e 50 mg;
- Dapagliflozina: comprimidos de 10 mg;
- Digoxina: comprimidos de 0,25 mg;
- Dinitrato de isossorbida: comprimido sublingual de 5 mg;
- Espironolactona: comprimidos de 25 mg e 100 mg;
- Furosemida: comprimidos de 40 mg;
- Hidroclorotiazida: comprimidos de 12,5 mg e 25 mg;
- Losartana potássica: comprimidos de 50 mg;
- Maleato de enalapril: comprimidos de 5 mg, 10 mg e 20 mg;
- Mononitrato de isossorbida: comprimidos de 20 e 40 mg;
- Sacubitril valsartana sódica hidratada: comprimidos de 50, 100 e 200 mg; e
- Succinato de metoprolol: comprimidos de liberação prolongada de 25 mg, 50 mg e 100 mg.

7.2.2. Esquemas de administração

Os esquemas de administração segundo classe farmacêutica, dose inicial e dose-alvo estão representados no quadro a seguir⁴⁻⁶.

Quadro 5. Esquemas de administração.

Classe farmacêutica	Fármacos	Dose inicial	Dose-alvo
Antagonista de aldosterona	Espironolactona (25 e 100 mg)	12,5-25 mg, 1 x ao dia	25-50 mg, 1 x ao dia
Antagonista de receptor de angiotensina II	Losartana potássica (50 mg)	25 mg, 1 x ao dia	150 mg ao dia (dose única ou dividida em 2 vezes ao dia)
Betabloqueadores	Succinato de metoprolol (25, 50 e 100 mg)	12,5-25 mg, 1 x ao dia	200 mg, 1 x ao dia
	Carvedilol (3,125, 6,25, 12,5 e 25 mg)	3,125 mg, 2 x ao dia	25 mg, 2 x ao dia
Digitálico	Digoxina (0,25 mg)	0,125 mg em dias alternados a 0,25 mg, 1 x ao dia	Dosagem de nível sérico pode auxiliar no ajuste
Diurético de alça *	Furosemida (40 mg)	20-40 mg 1x ao dia	40-240 mg (dose usual)

Classe farmacêutica	Fármacos	Dose inicial	Dose-alvo
Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida (12,5 e 25 mg)	25 mg 1x ao dia	12,5-100 mg (dose usual)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Maleato de enalapril (5, 10 e 20 mg)	2,5 mg, 2 x ao dia	10-20 mg, 2 x ao dia
	Captopril (25 mg)	6,25 mg, 3 x ao dia	50 mg, 3 x ao dia
Inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina	Sacubitril valsartana sódica hidratada (50, 100 e 200 mg)	50 mg, 2x ao dia.	200 mg, 2x ao dia.
Inibidor da SGLT2	Dapagliflozina (10 mg)	10 mg 1 x ao dia	10 mg 1 x ao dia
Nitratos	Dinitrato de isossorbida (5 mg) Mononitrito de isossorbida (20 e 40 mg)	10-20 mg, 3 x ao dia	40 mg, 3 x ao dia
	Hidralazina (25 e 50 mg)	12,5-25 mg, 3 x ao dia	50-100 mg, 3 x ao dia

* As doses são ajustadas de acordo com a presença de congestão. São utilizados inicialmente 1 vez ao dia, podendo-se utilizar 2-3 vezes ao dia.

SGLT2: *Sodium Glucose cotransporter 2* (cotransportador de sódio e glicose 2).

8. MONITORAMENTO

Na maioria dos casos, a apresentação da IC não é grave, sendo o acompanhamento preferencialmente ambulatorial, no âmbito da APS, para avaliação da resposta terapêutica, potenciais necessidades de ajuste no tratamento medicamentoso e orientações para o autocuidado. A abordagem do paciente em um serviço especializado, deve ser realizada em: (a) pacientes com doença descompensada agudamente; (b) pacientes com classe funcional NYHA III-IV apesar do tratamento clínico otimizado; (c) pacientes com internação hospitalar recente por IC; e (d) pacientes com disfunção cardíaca grave que possam ser candidatos a dispositivos ou transplante cardíaco.

8.1. Telemonitoramento por suporte telefônico

Apesar da grande variabilidade das intervenções relacionadas ao telemonitoramento do paciente com IC, geralmente adaptadas ao contexto local, evidências procedentes de ensaios clínicos mostram redução de mortalidade e hospitalização com programas estruturados de telemonitoramento⁴¹. Os serviços de saúde podem considerar a realização de telemonitoramento por suporte telefônico em pacientes com IC, em especial para aqueles com maior risco de desestabilização, como após alta hospitalar, classe funcional III ou IV, ou ainda aqueles com dificuldade de locomoção.

As orientações devem ser preferencialmente realizadas por profissionais com curso superior com foco em orientações clínicas e educacionais (informações sobre a IC, autocuidado, monitorização de sinais e sintomas, orientações sobre o uso de medicamentos e dieta saudável). Não há um consenso na literatura sobre a frequência das ligações e a maneira correta de monitorar o paciente, por isso recomenda-se que o telemonitoramento seja individualizado de acordo com a condição clínica do paciente e a disponibilidade de recursos humanos, materiais e financeiros.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A APS no SUS dispõe do arsenal medicamentoso para o tratamento ambulatorial da IC. Centros especializados (clínicas e ambulatórios) são encontrados nos grandes centros metropolitanos, a maioria vinculada a hospitais universitários e filantrópicos com atendimento multidisciplinar e acesso a dispositivos de estimulação elétrica (cardiodesfibriladores implantáveis - CDI) e centros transplantadores. O **Quadro 6** indica que pacientes com IC devem ser acompanhados na Atenção Primária, em serviços especializados ou ser encaminhados a serviços de emergência.

Na relação de moléstias consideradas para fins de concessão de benefício previdenciário está a cardiopatia grave. Dado que o CID-10 de IC isoladamente não configura cardiopatia grave, é importante que o médico que faz o acompanhamento do paciente informe, para fins previdenciários, o tempo de doença, a classe funcional NYHA, a presença de disfunção ventricular e o tratamento em uso.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Quadro 6. Níveis de atenção à saúde para pacientes com IC e referenciamento para serviço especializado⁴²

Níveis de atenção	Características clínicas
Atenção Primária à Saúde (APS)	<ul style="list-style-type: none"> Suspeita clínica de IC; ou Classe funcional I e II; ou Pacientes com diagnóstico recente, em otimização do tratamento.
Serviço especializado*	<ul style="list-style-type: none"> Classe funcional NYHA II com critérios para início de sacubitril valsartana sódica hidratada Classe funcional NYHA III e IV em pacientes já com tratamento clínico otimizado em uso de doses maximamente toleradas de IECA/ARA II, betabloqueador e espironolactona; ou Episódio de internação hospitalar devido à IC descompensada no último ano; ou Suspeita de insuficiência cardíaca sem possibilidade de investigação com ecocardiografia ou peptídeo natriurético cerebral; ou Disfunção ventricular grave, sintomáticos com terapia otimizada, candidatos a dispositivos ou transplante cardíaco; ou Pacientes com IC que apresentam fibrilação atrial; ou Pacientes com diagnóstico ou suspeita de IC com fração de ejeção preservada.
Serviço de emergência	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com IC com sinais de hipoperfusão, síncope ou com piora recente de sintomas e sinais de congestão, ou Suspeita de IC aguda.

ARA II: antagonista de receptor de angiotensina II; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidores de enzima conversora de angiotensina; NYHA: *New York Heart Association*; * Nestes casos, a APS é corresponsável pelo atendimento dos pacientes e pela atenção a demais problemas de saúde.

Existem algumas situações que devem ser lembradas como motivadoras de encaminhamento para o atendimento na atenção especializada: pacientes com indicação de dispositivos de estimulação elétrica ou CDI, pacientes com indicação para transplante cardíaco e pacientes com fibrilação atrial. Todas essas condições têm diretrizes específicas do Ministério da Saúde para o seu tratamento⁴³.

É comum a coexistência de IC com fibrilação atrial, podendo levar a complicações embólicas e a exacerbação de sintomas de IC. Alguns aspectos devem ser considerados nesses pacientes, como a identificação de causas corrigíveis, a necessidade de controle de ritmo e de frequência cardíaca e a necessidade de anticoagulação. Sugere-se que esses pacientes sejam avaliados em serviço especializado com acompanhamento concomitante na APS.

Com relação aos casos mais avançados da doença, intervenções de cunho especializado, como implante de dispositivos e transplante cardíaco, podem ser consideradas. A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é indicada para pacientes com tratamento clínico otimizado, ainda sintomáticos, principalmente com classe funcional III e IV e QRS > 150 ms. CDI possuem benefício documentado em pacientes com maior risco de morte súbita (por exemplo, parada cardíaca prévia ou história de taquicardia ventricular sustentada). O transplante cardíaco é reservado a pacientes com IC funcional III, conforme indicação médica, critérios estabelecidos pelo SUS e na ausência de alternativas disponíveis^{43,44}.

O escopo deste Protocolo não contempla essas terapias, mas o médico da APS deve conhecer a existência de tais terapêuticas e saber reconhecer o indivíduo que precisa de encaminhamento para ambulatório especializado em IC. O protocolo de encaminhamento consegue abranger tais pacientes⁴⁴.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

11. REFERÊNCIAS

1. Colluci W, Borlaug B. Evaluation of the patient with suspected of heart failure. UpToDate. 2022.
2. Arruda VL de, Machado LMG, Lima JC, Silva PR de S. Tendência da mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil: 1998 a 2019. Revista Brasileira de Epidemiologia [Internet]. 2022 ago 12 [citado 2022 nov 20];25. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbepid/a/sRPvQmSptS6Tj9D9QVR9rfC/?lang=pt>
3. Brasil / Ministério da Saúde. DataSUS. 2022.
4. Bocchi E, Marcondes-Braga F, Bacal F, Ferraz A, Albuquerque D, Rodrigues D. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. Arq Bras Cardiol. 2012;98(1):1–33.
5. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021 maio 26;
6. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3).
7. Burri E, Hochholzer K, Arenja N, Martin-Braschler H, Kaestner L, Gekeler H, et al. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. J Intern Med. 2012 nov;272(5):504–13.
8. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail. 2021;27(4).

9. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *New England Journal of Medicine*. 1971 dez 23;285(26):1441–6.
10. HARLAN WR. Chronic Congestive Heart Failure in Coronary Artery Disease: Clinical Criteria. *Ann Intern Med [Internet]*. 1977 fev 1;86(2):133. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-86-2-133>
11. Carlson KJ, Lee DCS, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Dis*. 1985;38(9).
12. Eriksson H, Caidaul K, Larsson B, Ohlson LO, Welin L, Wilhelmsen L, et al. Cardiac and pulmonary causes of dyspnoea-validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: The study of men born in 1913. *Eur Heart J*. 1987;8(7).
13. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Goldraich L, Clausell N. Clinical findings, natriuretic peptides, and echocardiography: integrating tools to optimize heart failure management. Vol. 13, Congestive heart failure (Greenwich, Conn.). 2007.
14. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini D v, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2004 maio 15;20(7):697–702.
15. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SMC, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: An individual patient data meta-analysis. *Heart*. 2011;97(12).
16. Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, Tsuchihashi-Makaya M, Kotooka N, Ikegame T, et al. Multidisciplinary Cardiac Rehabilitation and Long-Term Prognosis in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13(10).
17. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJC. Disease management interventions for heart failure. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019.
18. Morton G, Masters J, Cowburn PJ. Multidisciplinary team approach to heart failure management. *Heart*. 2018 ago;104(16):1376–82.
19. Parajuli DR, Kourbelis C, Franzon J, Newman P, Mckinnon RA, Shakib S, et al. Effectiveness of the Pharmacist-Involved Multidisciplinary Management of Heart Failure to Improve Hospitalizations and Mortality Rates in 4630 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Card Fail*. 2019 set;25(9):744–56.
20. Riegel B, Moser DK, Buck HG, VaughanDickson V, B.Dunbar S, Lee CS, et al. Self-care for the prevention and management of cardiovascular disease and stroke: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9).
21. Malandish A, Ghadamyari N, Karimi A, Naderi M. The role of exercise training on cardiovascular peptides in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Curr Res Physiol [Internet]*. 2022 jan 1 [citado 2022 nov 17];5:270–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35800138/>
22. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal HM, Lough F, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(1).

23. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 24, Heart Failure Reviews. 2019.
24. Kuhmmer R, Lazzaretti RK, Guterres CM, Raimundo FV, Leite LEA, Delabary TS, et al. Effectiveness of multidisciplinary intervention on blood pressure control in primary health care: A randomized clinical trial. BMC Health Serv Res. 2016;16(1).
25. de Sá GBAR, Dornelles GC, Cruz KG, Amorim RC de A, Andrade SSC de A, Oliveira TP, et al. O Programa Academia da Saúde como estratégia de promoção da saúde e modos de vida saudáveis: Cenário nacional de implementação. Ciencia e Saude Coletiva. 2016;21(6).
26. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2022 maio 3 [citado 2022 nov 20];145(18):E895–1032. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000001063>
27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, European Heart Journal. 2021.
28. Fabricio CG, Tanaka DM, de Souza Gentil JR, Ferreira Amato CA, Marques F, Schwartzmann PV, et al. A normal sodium diet preserves serum sodium levels during treatment of acute decompensated heart failure: A prospective, blind and randomized trial. Clin Nutr ESPEN. 2019;32.
29. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, Munawar DA, Khokhar KB, Thiyagarajah A, et al. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: A systematic review and meta-analysis. Heart. 2020;106(1).
30. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, Borges M, Costa J, Ferreira JJ, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. Vol. 7, European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes. 2021.
31. Brasil / Ministério da Aaúde / Comisão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores . 2016.
32. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: A statement for healthcare professionals from the council on the kidney in cardiovascular disease and the council for high blood pressure research of the american heart association. Vol. 104, Circulation. 2001.
33. 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. Eur Heart J [Internet]. 2016 jul 14;37(27):2129–200. Available from: <https://academic.oup.com/euroheartj/article-lookup/doi/10.1093/euroheartj/ehw128>
34. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, Køber L, Kosiborod M, Martinez F, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The , (21), . <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>. New England journal of medicine. 2019;381(21).

35. Brasil / Ministério da Saúde / Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE<40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da Angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220711_relatorio_734_dapagliflozina_ic.pdf. 2022.
36. Brasil / Ministério da Saúde / Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Sacubitril valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_sacubitril_valsartana_icc_final_454_2019.pdf. 2019.
37. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, la Rocca HPB, Castiello T, Čelutkienė J, et al. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2021;23(1).
38. Conn VS, Ruppar TM, Enriquez M, Cooper P. Medication Adherence Interventions That Target Subjects with Adherence Problems: Systematic Review and Meta-analysis. Res Social Adm Pharm 2016. 2017;12(2):218–46.
39. Toback M, Clark N. Strategies to improve self-management in heart failure patients. Vol. 53, Contemporary Nurse. 2017.
40. Unverzagt S, Meyer G, Mittmann S, Samos FA, Unverzagt M, Prondzinsky R. Verbesserung der Adhärenz bei Herzinsuffizienz: Systematisches Review und Metaanalyse zu Interventionen bei medikamentöser Therapie und Lebensstilmodifikationen. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(25).
41. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 out 31;2015(10).
42. TelessaúdeRS. RegulaSUS: protocolos de regulação ambulatorial - cardiologia adulto. https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos/cardio_adulto.pdf. 2016.
43. Brasil / Ministério da Saúde. Portaria nº 2600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do sistema nacional de transplantes. Diário Oficial da União http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html; 2009.
44. Brasil / Ministério da Saúde. Cardiologia. Protocolos de encaminhamento da atenção básica para atenção especializada. 2016.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CAPTOPRIL, CARVEDILOL, DAPAGLIFLOZINA, DIGOXINA, DINITRATO DE ISOSSORBIDA, ENALAPRIL, ESPIRONOLACTONA, FUROSEMIDA, HIDRALAZINA, HIDROCLOROTIAZIDA, LOSARTANA, METOPROLOL, MONONITRATO DE ISOSSORBIDA E SACUBITRIL VALSARTANA SÓDICA HIDRATADA

Eu, _____ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de captopril, carvedilol, dapagliflozina, digoxina, dinitrato de isossorbida, enalapril, espironolactona, furosemida, hidralazina, hidroclorotiazida, losartana, metoprolol, mononitrato de isossorbida ou sacubitril valsartana sódica hidratada, indicada para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, segundo critérios de elegibilidade definidos neste Protocolo.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome _____ do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode reduzir o risco de morte e de hospitalização relacionada à insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.:

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- **Carvedilol e metoprolol** são contraindicados em casos de asma e bloqueio sinoatrial ou atrioventricular de alto-grau; e podem ser contraindicados em casos de síndrome metabólica, intolerância à lactose e pacientes atletas e fisicamente ativos. Além disso, medicamentos desta classe terapêutica podem causar broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão, astenia e disfunção sexual. Podem contribuir para a intolerância à glicose (exceto carvedilol), hipertrigliceridemia, elevação do colesterol-LDL e redução do colesterol-HDL. A retirada abrupta deve ser evitada, pois pode provocar taquicardia reflexa e mal-estar;
- **Captopril e enalapril** são contraindicados em gestantes, indivíduos com edema angioneurótico prévio, hipercalemia (potássio > 5,5 mmol/L) e estenose arterial renal bilateral; e podem ser contraindicados em mulheres em idade reprodutiva sem contracepção confiável. Tosse seca, piora da função renal, em geral, transitória, hipercalemia em pacientes com insuficiência renal;
- **Dapagliflozina** é contraindicada no segundo e terceiro trimestres da gestação. Os principais eventos adversos são depleção de volume, infecções urinárias, infecções genitais, hipoglicemias;

- **Digoxina** é medicamento de janela terapêutica pequena. Os eventos adversos mais comuns são Arritmias, distúrbios gastrointestinais e visuais e alterações eletrocardiográficas;

- **Dinitrato de isossorbida e mononitrato de isossorbida** são contraindicados para uso por pacientes que apresentam pressão arterial baixa. Os eventos adversos mais comuns são cefaleia, hipotensão, hipotensão postural, síncope;

- **Espironolactona** é contraindicada em caso de insuficiência renal aguda, diminuição significativa da função renal, anúria; doença de addison; hipercalemia. Os principais eventos adversos ginecomastia e hiperpotassemia;

- **Furosemida** é contraindicada para pacientes com insuficiência renal com anúria, pré-coma e coma associado à encefalopatia hepática, hipopotassemia grave, hiponatremia grave, hipovolemia ou desidratação. Os principais eventos adversos de diuréticos são fraqueza, cãibras, hipovolemia e disfunção erétil;

Os principais eventos adversos do uso de **hidralazina** são cefaleia, flushing, taquicardia reflexa e reação *lupus-like*;

- **Hidroclorotiazida** é contraindicada em caso de gota, se taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73m², a menos que em associação com diurético de alça (p.ex. furosemida), devendo ser realizada dosagem sérica periódica de eletrólitos. Pode ser contraindicada em indivíduos com síndrome metabólica, intolerância à glicose, gravidez, hipercalcemia e hipocalcemia. Os principais eventos adversos são fraqueza, cãibras, hipovolemia, disfunção erétil, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia e aumento do ácido úrico;

- **Losartana** é contraindicada em gestantes, hipercalemia (potássio > 5,5 mmol/L) e estenose arterial renal bilateral; e pode ser contraindicado em mulheres em idade reprodutiva sem contraceção confiável. Além disso, o medicamento pode causar alterações transitórias da função renal (aumento de ureia e creatinina sérica) e a hipercalemia, especialmente na presença de insuficiência renal;

- **Sacubitril valsartana sódica hidratada** é contraindicado em gestantes e não deve ser usado concomitantemente com inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA) e antagonistas de receptor de angiotensina II. Em pacientes com uso prévio de IECA, deve-se iniciar o tratamento com sacubitril valsartana sódica hidratada pelo menos 36 horas após a última dose de IECA, em especial para minimizar o risco de eventos adversos.

- Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- | | |
|------------------------------|--|
| () Captopril | () Furosemida |
| () Carvedilol | () Hidralazina |
| () Dapagliflozina | () Hidroclorotiazida |
| () Digoxina | () Losartana |
| () Dinitrato de isossorbida | () Metoprolol |
| () Enalapril | () Mononitrato de isossorbida |
| () Espironolactona | () Sacubitril valsartana sódica hidratada |

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
<hr/>		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
<hr/>		
Assinatura e carimbo do médico		
Data: _____		

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas e as recomendações constantes em seu texto.

O grupo desenvolvedor deste Protocolo foi composto por um painel de especialistas, além de metodologistas. Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

Este Protocolo tem como público-alvo os profissionais da saúde envolvidos na atenção do paciente com insuficiência cardíaca (IC), em especial médicos e enfermeiros que atuam na Atenção Primária e na Atenção Especializada, ambulatorial, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Os indivíduos com IC na sua apresentação crônica estável, com fração de ejeção reduzida – definida como menor que 50% – são a população-alvo destas recomendações. As recomendações são aplicáveis a pacientes ambulatoriais, com classe funcional NYHA I, II e III; contudo, algumas recomendações também podem se estender a pacientes com classe funcional IV.

Os pacientes com IC aguda ou com IC crônica descompensada não fazem parte do escopo deste Protocolo. Da mesma forma, o presente documento não avalia intervenções no âmbito do atendimento especializado na Atenção Hospitalar.

Alteração pós publicação

Depois da publicação, em setembro de 2024, da Portaria Conjunta SAES-SECTICS/MS nº 10, de 13/09/2024, foi necessária a correção do trecho “Deve-se suspeitar de ICFEP no paciente com achados característicos de IC na história clínica, exame físico e radiografia de tórax, com ecocardiografia mostrando fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal (menor que 50%), em especial na apresentação de BNP ou NT-proBNP elevados, uma vez descartados outros diagnósticos diferenciais”, uma vez que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal é maior que 50%. Assim, a correção foi realizada em novembro de 2024.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Colaboração externa

O Protocolo foi atualizado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Os membros das reuniões de elaboração do referido PCDT estão descritos no Quadro A.

Quadro A. Participantes das reuniões virtuais.

Participante
Álvaro Avezum*
Ávila Teixeira Vidal
Luis Eduardo Paim Rohde*
Marcus Vinicius Simões*
Marta da Cunha Lobo Souto Maior
Rafaela Batista dos Santos Pedrosa*
Rosa Camila Lucchetta**

*Especialistas

**Metodologistas.

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (Quadro B).

Quadro B. Questionário de conflitos de interesse diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	() Sim () Não
b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	() Sim () Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	() Sim () Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	() Sim () Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	() Sim () Não
f) Algum outro benefício financeiro	() Sim () Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	() Sim () Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	() Sim () Não

42

4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
b) Organização governamental ou não-governamental	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
d) Partido político	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
f) Outro grupo de interesse	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
10. Sua família ou pessoas que mantenham relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	(<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não

O resumo dos conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador está na Quadro C.

Quadro C. Declaração de conflitos de interesse dos membros do Grupo Elaborador do PCDT.

Participante	Conflitos de interesses declarados		Decisão tomada
	Questão	Descrição geral	
Álvaro Avezum*	1d	Declarou participar como coordenador nacional do estudo transversal GCHF (registro internacional de insuficiência cardíaca) patrocinado pela Universidade McMaster, <i>Population Health Research Institute</i> , Canadá.	Declarar e Participar
Luis Eduardo Paim Rohde*	1b	Declarou ter realizado consultoria, palestras ou atividades de ensino e capacitação com apoio da Novartis, AstraZeneca, Aché, Bayer, Boheringer Ingelheim, Merck Serono	Declarar e Participar
Marcus Vinicius Simões*	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e Participar
Rafaela Batista dos Santos Pedrosa*	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e Participar
Rosa Camila Lucchetta**	-	Declarou não possuir conflito de interesse	Declarar e Participar

*Membros votantes na reunião de escopo e/ou recomendação;

**Metodologistas.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A versão preliminar do texto foi pautada na 104^a Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, que ocorreu em 22 de novembro de 2022. Participaram desta reunião representantes da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS), da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS/MS), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), da Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI/MS) e da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS), quais sejam: do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/SECTICS/MS) e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS). Os membros presentes da Subcomissão recomendaram pautar a apreciação do documento pelo Plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Durante a reunião, decidiu-se que a atualização das Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida passaria a ser o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca.

Consulta pública

A Consulta Pública nº 93/2022, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida, foi realizada entre os dias 14/12/2022 e 02/01/2023. Foram recebidas 189 contribuições, que podem ser verificadas em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>.

3. Busca da evidência e recomendações

Nesta atualização, foram adotadas as recomendações que já constavam nas Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida, publicadas por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 17, de 18 de novembro de 2020, acrescentando-se as recomendações do Relatório de Recomendação da Conitec nº 734, de junho de 2022, o qual recomendou a incorporação da dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides, com posterior revisão do documento final por um painel de especialistas.

Para a atualização, um novo painel de especialistas foi consultado entre outubro e novembro de 2022, que sugeriu que ocorra avaliação de ampliação do uso sacubitril valsartana, visando a equalizar os critérios de indicação de uso, considerando as semelhanças nos critérios de

inclusão dos ensaios clínicos de ambos os medicamentos (i.e., dapagliflozina e sacubitril valsartana). Desta forma, a presente atualização preconiza o uso de sacubitril valsartana conforme sua incorporação no âmbito do SUS (Portaria SCTIE/MS nº 40, de 09 de agosto de 2019). Após a avaliação da ampliação de uso de sacubitril valsartana pela Conitec, caso a recomendação seja favorável à ampliação, o Protocolo poderá ser atualizado.

Em que pese os especialistas julgarem que a mesma população poderia utilizar sacubitril valsartana e dapagliflozina sequencialmente ou em associação, durante sua 115^a Reunião Ordinária, ocorrida em 01 de dezembro de 2022, o Plenário da Conitec recomendou que pacientes que atendam simultaneamente aos critérios de inclusão para uso de dapagliflozina e sacubitril valsartana devem iniciar o tratamento com dapagliflozina, tendo em vista o menor custo da aquisição e maior comodidade de seu uso. Caso os pacientes permaneçam sintomáticos como uso de dapagliflozina e atendam aos critérios de inclusão de uso de sacubitril valsartana, podem associar o uso de dapagliflozina à sacubitril valsartana ou substituir dapagliflozina e IECA ou ARA II por sacubitril valsartana. Na 116^a Reunião Ordinária, ocorrida em 16 de março de 2023 e considerando as contribuições recebidas na consulta pública, o Plenário da Conitec recomendou que o PCDT fosse aprovado considerado o fluxograma de tratamento inicialmente proposto pelo grupo elaborador, o que está consolidado nesta versão do PCDT na figura 2.

Metodologia

Avaliação da qualidade da evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência, foi utilizado o sistema GRADE. Foram desenvolvidas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro GDT) para cada questão PICO, sendo considerados avaliação do risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferente da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos) e efeito relativo e absoluto de cada questão (**Quadro D**).

Quadro D - Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais modifiquem a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante na confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência,

Desenvolvimento de recomendações

A reunião de recomendações foi realizada em 21 e 22 de setembro de 2017, com a mesma equipe multiprofissional que participou da definição do escopo. Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou fraca, de acordo com o sistema GRADE (**Quadro E**).

Quadro E - Implicação da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde

Público-alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações.	É necessário haver debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejará que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitará essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos desejará que a intervenção fosse indicada; contudo, um número considerável não aceitará essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Para a elaboração das recomendações foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, incluindo nível de evidências, custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação.

A recomendação pode ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda pode ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superaram os riscos) ou fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou outros esclarecimentos, estão documentadas ao longo do texto.

A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante a reunião presencial de elaboração das recomendações com o painel de especialistas que participou também da reunião de escopo. O grupo elaborador das Diretrizes Brasileiras recebeu as tabelas GRADE de cada questão PICO e, após, iniciou as discussões e a apresentação de evidências, riscos e benefícios da intervenção proposta, os custos e valores, e as preferências dos pacientes. O coordenador do grupo apresentou cada um dos itens acima citados em um encontro que ocorreu

em setembro de 2017 com o painel de especialistas que participou da elaboração do escopo. Os domínios foram debatidos separadamente, de forma estruturada, seguindo a metodologia preconizada pelo GRADE. Buscou-se consenso em relação às recomendações e, na impossibilidade de obtê-lo, realizou-se votação simples. Em 2022, acrescentou-se a questão 20:

Consenso do grupo elaborador para as recomendações das Diretrizes Brasileiras

Questões	Considerações sobre a decisão
1. Como devemos proceder quanto à investigação diagnóstica em pacientes com baixa probabilidade clínica de insuficiência cardíaca (IC)?	Houve consenso entre o grupo.
2. Como devemos proceder quanto à investigação diagnóstica em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC?	Houve consenso entre o grupo.
3. Como devemos proceder quanto à investigação diagnóstica em pacientes com alta probabilidade clínica de IC?	Houve consenso entre o grupo.
4. Devemos utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
5. Devemos utilizar IECA em doses altas em vez de utilizar IECA em doses baixas em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
6. Devemos utilizar IECA em vez de antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II) como primeira escolha em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
7. Devemos utilizar ARA II em pacientes com IC não tolerantes a IECA?	Houve consenso entre o grupo.
8. Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC não tolerante a IECA e a ARA II?	Houve consenso entre o grupo.
9. Devemos utilizar betabloqueador em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
10. Devemos utilizar antagonistas da aldosterona em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
11. Devemos utilizar digoxina em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
12. Devemos utilizar diuréticos (de alça ou tiazídicos) em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
13. Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC sintomática associada a IECA ou a ARA II (tratamento clínico otimizado)?	Houve consenso entre o grupo.
14. Devemos recomendar exercício físico para os pacientes com IC?	Não houve consenso entre o grupo. Quatro painelistas consideraram a recomendação condicional, 8 consideraram a recomendação forte e 4 se abstiveram.
15. Devemos recomendar dieta com restrição de sódio para os pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
16. Devemos recomendar dieta com restrição hídrica para os pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
17. Devemos recomendar redução de peso para os pacientes com IC com obesidade?	Houve consenso entre o grupo.

Questões	Considerações sobre a decisão
18. Devemos realizar telemonitoramento por suporte telefônico para o tratamento dos pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
19. Devemos utilizar sacubitril valsartana sódica hidratada em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
20. Devemos utilizar dapagliflozina em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.

RECOMENDAÇÕES

DIAGNÓSTICO

A IC é uma síndrome de diagnóstico clínico, baseado em achados da história, exame físico e exames complementares. Entre as ferramentas que auxiliam o diagnóstico estão a radiografia de tórax, o eletrocardiograma de repouso, a ecocardiografia e o peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou a sua porção N-terminal (NT-proBNP) (BURRI et al., 2012).

Como já mencionado, os sinais e sintomas de IC não são exclusivos da doença, podendo estar presentes em outras enfermidades, em especial outras doenças cardiopulmonares. Entre os achados clínicos, a dispneia é o sintoma de maior sensibilidade, enquanto turbgência venosa jugular, refluxo hepatojugular, taquicardia e presença de terceira bulha são os achados clínicos mais específicos para o diagnóstico de IC (BECK-DA-SILVA et al., 2007; ROHDE et al., 2004). Apesar de possuírem sensibilidade e especificidade variáveis, critérios diagnósticos podem ser úteis na investigação clínica, em especial para profissionais menos experientes, por apresentarem-se em formato de questionário estruturado compilando sinais, sintomas e fatores de risco, servindo como guia da avaliação médica. Os critérios de Boston e Framingham são os escores com maior experiência de uso. O uso desses critérios diagnósticos pode auxiliar na classificação da probabilidade clínica de ter IC, guiando a escolha de exames complementares (MCKEE et al., 1971; HARLAN, 1977; CARLSON et al., 1985; ERIKSSON et al., 1987).

Nestas Diretrizes Brasileiras, as recomendações para a avaliação diagnóstica da IC foram realizadas com base na probabilidade pré-teste da doença, sendo realizadas recomendações diagnósticas para pacientes com baixa, moderada e alta probabilidade clínica de IC. Não foram identificados estudos para o contexto avaliado quantificando as probabilidades pré-teste de IC na população geral, de acordo com a sintomatologia clínica.

A estimativa da probabilidade clínica de IC foi realizada com base na opinião de especialistas presentes no painel, os quais atribuíram probabilidades de IC para diferentes cenários clínicos da doença, baseados nos critérios de Boston. Inicialmente, seis especialistas avaliaram de forma independente as probabilidades de IC para nove cenários clínicos diferentes. Esses resultados foram apresentados ao painel de recomendações, que validaram os achados por consenso. Ficou definido que, para fins de elaboração de recomendações, baixa, moderada e alta probabilidade clínica de IC foram consideradas como 20%, 50% e 90%, respectivamente.

A dosagem de BNP ou NT-proBNP predomina como o exame de escolha para investigação inicial da IC nas diretrizes e agências internacionais (PONIKOKWSKI et al., 2016; NICE, 2017; YANCY et al., 2017). A facilidade de acesso ao exame no cenário internacional e seu relativo baixo custo, além da alta sensibilidade, justificam a preferência pelo exame para grupos de probabilidades baixa e intermediária. Nesses pacientes, valores baixos descartam o diagnóstico de IC, dispensando a necessidade de investigação adicional e encaminhamento para especialista.

É importante salientar que BNP e NT-proBNP não são testes com elevada especificidade e seus níveis podem estar elevados em outras situações clínicas (KELDER et al., 2011).

QUESTÃO 1: COMO DEVEMOS PROCEDER QUANTO À INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA EM PACIENTES COM BAIXA PROBABILIDADE CLÍNICA DE IC?

Recomendação 1.1: Recomendamos realizar BNP ou NT-proBNP como primeiro teste diagnóstico em pacientes com baixa probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

Recomendação 1.2: Sugerimos não realizar ecocardiografia diagnóstica em pacientes com baixa probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

Recomendação 1.3: Recomendamos solicitar ecocardiografia em pacientes com baixa probabilidade clínica de IC e BNP ou NT-proBNP positivo (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

QUESTÃO 2: COMO DEVEMOS PROCEDER QUANTO À INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA EM PACIENTES COM MODERADA PROBABILIDADE CLÍNICA DE IC?

Recomendação 2.1: Recomendamos realizar BNP ou NT-proBNP como primeiro teste diagnóstico em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

Recomendação 2.2: Recomendamos realizar ecocardiografia diagnóstica em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC, na indisponibilidade de realizar testagem com BNP ou NT-proBNP (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

Recomendação 2.3: Recomendamos solicitar ecocardiografia em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC e BNP ou NT-proBNP positivo (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

QUESTÃO 3: COMO DEVEMOS PROCEDER QUANTO À INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA EM PACIENTES COM ALTA PROBABILIDADE CLÍNICA DE IC?

Recomendação 3.1: Recomendamos não realizar BNP ou NT-proBNP como teste diagnóstico em pacientes com alta probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência baixa, recomendação forte).

Recomendação 3.2: Recomendamos não realizar ecocardiografia como teste diagnóstico em pacientes com alta probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência baixa, recomendação forte).

Resumo das evidências para propriedades diagnósticas de ecocardiografia, BNP e NT-proBNP

BNP: Foi realizada a atualização da revisão sistemática conduzida por Booth et al. (2014). Foram incluídos 13 estudos, sendo 8 estudos da metanálise de Booth e 5 estudos novos. As estimativas pontuais e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) das medidas de acurácia diagnóstica combinadas do BNP, considerando o ponto de corte de 30 pg/mL para o diagnóstico de IC, foram as seguintes: sensibilidade de 97% (IC95% 95-99%) e especificidade de 47% (IC95% 41-52%). A **Tabela A** apresenta o resumo das metanálises de acurácia do BNP para o diagnóstico de IC.

Tabela A - Resumo das metanálises de acurácia do BNP para o diagnóstico de IC

Meta-análise	Nº de estudos	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Razão de chances diagnóstica (IC95%)	I ² para razão de chances diagnóstica
BNP, ponto de corte 20 pg/mL	2	93% (85%-97%)	44% (41%-48%)	6,19 (2,59-14,7)	0%
BNP, ponto de corte 30 pg/mL	3	97% (95%-99%)	47% (41%-52%)	25,96 (3,29-204,66)	89,4%
BNP, ponto de corte 40 pg/mL	2	95% (89%-98%)	68% (59%-76%)	56,17 (0,36-8676,79)	91,2%
BNP, ponto de corte 50 pg/mL	4	90% (87%-93%)	74% (71%-76%)	19,27 (6,49-57,22)	86,5%
BNP, ponto de corte 60-70 pg/mL	4	86% (82%-89%)	71% (67%-74%)	17,72 (6,55-47,93)	81,3%
BNP, ponto de corte 100 pg/mL	10	79% (76%-81%)	71% (69%-73%)	6,76 (3,44-13,31)	87,3%
BNP, ponto de corte 120-160 pg/mL	3	76% (71%-81%)	90% (86%-94%)	35,51 (20,69-60,93)	0%

NT-proBNP: Foi atualizada a revisão sistemática realizada por Booth et al. (2014). Dezenove estudos foram incluídos, sendo 11 estudos da metanálise de Booth et al. e 8 estudos novos. Foram obtidas por metanálise as seguintes estimativas pontuais e os respectivos IC95% das medidas de acurácia diagnóstica, considerando o ponto de corte de 100-150 pg/mL para o diagnóstico de IC: sensibilidade de 92% (IC95% 90%-94%) e especificidade de 49% (IC95% 47%-51%). A **Tabela B** apresenta o resumo das metanálises de acurácia do NT-proBNP para o diagnóstico de IC.

Tabela B - Resumo das metanálises de acurácia do NT-proBNP para o diagnóstico de IC

Meta-análise	Nº de estudos	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Razão de chances diagnóstica (IC95%)	I ² para razão de chances diagnóstica
NT-proBNP, ponto de corte 100-150 pg/mL	13	92% (90%-94%)	49% (47%-51%)	14,49 (8,54-24,57)	51,3%
NT-proBNP, ponto de corte 166-170 pg/mL	2	97% (93%-99%)	48% (42%-53%)	23,48 (7,99-68-99)	5,8%

NT-proBNP, ponto de corte 200-220 pg/mL	4	74% (69%-79%)	65% (62%-67%)	16,05 (5,99-43,04)	72,9%
NT-proBNP, ponto de corte 300 pg/mL	4	84% (78%-89%)	68% (65%-70%)	7,77 (3,48-17,32)	68,7%
NT-proBNP, ponto de corte 400-424 pg/mL	7	85% (81%-88%)	73% (71%-75%)	18,81 (9,72-36,41)	68,8%
NT-proBNP, ponto de corte 500 pg/mL	2	79% (70%-86%)	78% (76%-81%)	17,16 (10,06-29,2)	0%

Ecocardiografia: Foi realizada uma nova revisão sistemática. Vinte oito estudos foram incluídos para avaliar medidas de acurácia diagnóstica. Quanto ao ponto de corte para definição de IC, somente 8 dos 28 estudos estabeleceram um valor definido *a priori* (fração de ejeção < 40% a fração de ejeção < 60%). Para o cálculo das estimativas de acurácia diagnóstica da ecocardiografia bidimensional nos 20 estudos remanescentes, foi arbitrado o ponto de corte de fração de ejeção < 50% para o diagnóstico de IC. Por metanálise pelo modelo dos efeitos randômicos, foram obtidas as estimativas pontuais com IC95% das medidas de acurácia diagnóstica: sensibilidade de 81% (IC95% 78%-83%) e especificidade de 85% (IC95% 83%-87%).

Projeção de implicações clínicas de exames diagnósticos baseados em BNP, NT-proBNP e ecocardiografia.

É importante salientar que os valores preditivos dos testes diagnósticos dependem da probabilidade pré-teste de ter a doença em questão. A **Tabela C** apresenta as probabilidades pós-teste de ter IC após a realização de diferentes exames diagnósticos, estratificadas de acordo a probabilidade basal de haver insuficiência cardíaca (baixa, média ou alta).

Tabela C - Probabilidade pós-teste de insuficiência cardíaca, de acordo com o risco basal do paciente

Exame	Probabilidade Clínica		
	Baixa	Média	Alta
Probabilidade pré-teste	20%	50%	90%
NT-proBNP < 125 pg/mL	4%	14%	60%
NT-proBNP ≥ 125 pg/mL	31%	64%	94%
NT-proBNP ≥ 400 pg/mL	44%	76%	97%
Eco negativa	5%	18%	67%
Eco positiva	57%	84%	98%
NT-proBNP ≥ 125 pg/mL e eco negativa	9%	28%	78%
NT-proBNP ≥ 125 pg/mL e eco positiva	71%	91%	99%

Tomando como exemplo um paciente com baixa probabilidade pré-teste (20%), caso o resultado do teste de NT-proBNP seja < 125 pg/mL, a probabilidade de esse paciente apresentar IC é reduzida para 4%; por outro lado, se o teste de BNP for ≥ 125 pg/mL, a probabilidade de esse paciente apresentar IC sobe para 31%.

Em termos populacionais, a adoção de diferentes exames pode ter consequências de subdiagnóstico e de sobrediagnóstico, podendo levar, respectivamente, ao não tratamento de indivíduos doentes e ao tratamento desnecessário de indivíduos sem IC. Além disso, exames de

populações podem gerar a necessidade de exames adicionais ou, então, evitar a necessidade de que outros testes mais complexos sejam realizados desnecessariamente. A **Tabela D** apresenta o impacto da adoção de diferentes exames diagnósticos.

Tabela D - Impacto de diferentes exames na acurácia diagnóstica e realização de ecocardiografia, de acordo com o risco basal do paciente

Exames		Efeito esperado por 1.000 pacientes					
		Pacientes com IC	VP	FP	FN	VN	Ecocardiografias necessárias
Baixa probabilidade (20%)	NT-proBNP (125 pg/mL)	200	184	408	16	392	0
	NT-proBNP (400 pg/mL)	200	170	216	30	584	0
	Ecocardiografia	200	162	120	38	680	1.000
	Descartar dx se NT-proBNP < 125 pg/mL Ecocardiografia se NT-proBNP ≥ 125 pg/mL	200	149	61	51	739	592
Média probabilidade (50%)	NT-proBNP (125 pg/mL)	500	460	255	40	245	0
	NT-proBNP (400 pg/mL)	500	425	135	75	365	0
	Ecocardiografia	500	405	75	95	425	1.000
	Descartar dx se NT-proBNP < 125 pg/mL Ecocardiografia se NT-proBNP ≥ 125 pg/mL	500	373	38	127	462	715
Alta probabilidade (90%)	NT-proBNP (125 pg/mL)	900	828	51	72	49	0
	NT-proBNP (400 pg/mL)	900	765	27	135	73	0
	Ecocardiografia	900	729	15	171	85	1.000

Tomando como exemplo os pacientes que possuem baixa probabilidade de IC, a cada 1.000 pacientes que realizam o exame de ecocardiografia, 120 seriam sobrediagnosticados e poderiam receber tratamento desnecessariamente; além disso, 38 pacientes com IC não seriam diagnosticados e não receberiam o tratamento necessário. Por outro lado, ao realizar ecocardiografia apenas em pacientes com NT-proBNP elevado (≥ 125 pg/mL), a cada 1.000 pacientes investigados, 61 seriam erroneamente diagnosticados com IC (59 casos a menos do que na simulação anterior); e haveria subdiagnóstico em 51 pacientes (13 a mais do que na simulação anterior). Com relação ao uso de recursos, essa estratégia evitaria a realização de 408 exames de ecocardiografia a cada 1.000 pacientes em investigação.

4. REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores. Relatório Recom da Comissão Nac Inc Tecnol no SUS - CONITEC – 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: 2016. ISBN 978-85-334-2372-5

APÊNDICE 2- HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
-	Atualização do documento para incluir orientações sobre a dapagliflozina e ajustes de redação do documento	Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da Angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides (Relatório de Recomendação nº 773; Portaria SCTIE/MS nº 106/2022)	Empagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e classe funcional NYHA II (Relatório de Recomendação nº 778; Portaria SCTIE/MS nº 144/2022)
Relatório de Recomendação nº 409/2020 (Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 17/2020)	<p>Alteração pós publicação (2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adequação da descrição do princípio ativo sacubitril valsartana para sacubitril valsartana sódica hidratada e de suas doses, conforme entendimento da Anvisa. - Correção da medida dos valores de BNP e NT-ProBNP para pg/mL. <p>Primeira versão do documento</p>	<p>Sacubitril valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida (Relatório de Recomendação nº 454; Portaria SCTIE/MS nº 40/2019)</p> <p>Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca (Relatório de Recomendação nº 386; Portaria SCTIE/MS nº 62/2018)</p>	-



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**