http://journal.unoeste.br/index.php/cv
DOI: 10.5747/cv.2023.v15.v357
ISSN on-line 1984-6436

Colloquium Vitae

Submetido: 10/06/2022 Revisado: 24/09/2022 Aceito: 03/03/2023

COMPARAÇÃO DO USO DE IECA E BRA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA – REVISÃO INTEGRATIVA

Cristiane Martinez Ruiz Pegoraro, Renata Mano Scatamburlo Bifaroni, Laura Emiliana Rezende, Júlia Oliveira Mendes Pereira, Anne Carolina Xavier Medeiros, Azania Mahim José Libanio da Silva

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. E-mail: cristiane@unoeste.br

RESUMO

A Insuficiência cardíaca (IC) é a incapacidade do coração em suprir o metabolismo tecidual. A Sociedade Brasileira de Cardiologia apontou, em 2020, 100 mil novos diagnósticos de IC e uma taxa de mortalidade de 50 mil cidadãos/ano, configurando-se um problema de saúde pública. Portanto, comparou-se a eficácia dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA) na IC, para desfechos: estabilidade clínica, internações e óbitos. Realizou-se buscas de 1789 ensaios clínicos randomizados nas plataformas: Cochrane, PubMed e LILACS, a partir de descritores indexados, com os termos MESH/Decs, das quais 8 foram analisadas na íntegra. O perindopril reduziu hospitalização (HR 0,628; P 0,033), mortalidade (HR 0,98; P 0,928) e classe funcional (P 0,030). Tanto enalapril, como candesartana reduziram óbitos e internações. A descontinuação de IECA/BRA aumentou 4 vezes a mortalidade em 180 dias. Evidencia-se, portanto, uma equivalência terapêutica dentre os fármacos analisados na IC.

Palavras-chave: Revisão Integrativa; Ensaios Clínicos Randomizados, Insuficiência Cardíaca; Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina, Bloqueador de Receptor de Angiotensina.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is an inability of the heart to surprise tissue metabolism. The Brazilian Society of Cardiology, in 2020, 100 thousand new public health diagnoses and a rate of 50 thousand citizens/year, configuring a public health problem. Therefore, compare the diligence of Angiotensin Converting Enzyme Inducers (ACEI) and Angiotensin Receptor Blockers (ARB) in HF, for results: clinical stability, hospitalizations and deaths. Searches of 1789 randomized clinical trials were carried out on the platforms: Cochrane, PubMed and LILACS, based on indexed descriptors, with the terms MESH/Decs, of which 8 were in full. Perindopril functional hospitalization (HR 0.928; P 0.033), mortality (HR 0.98; P 0.928) and class (P 0.030). Both enalapril and candesartan reduced deaths and hospitalizations. Discontinuation of ACEI/ARB increased 4-fold mortality in 180 days. Therefore, there is evidence of therapeutic equivalence among the drugs analyzed in the CI.

Keywords: Integrative Review, Randomized Clinical Trials, Heart Failure, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin receptor blocker.

INTRODUÇÃO

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, caracterizada pela incapacidade progressiva do coração em bombear sangue suficiente para suprir às necessidades metabólicas teciduais, ou executá-lo apenas sobre altas pressões de enchimento[1, 2]. As alterações estruturais ou funcionais do miocárdio estão intimamente relacionadas às atividades fisiológicas do eixo neuro-humoral do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) e do Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS). As manifestações clínicas típicas da IC, usadas para classificação e planejamento do

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

tratamento farmacológico, resultam da diminuição do débito cardíaco (DC) e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso. [1, 2, 3].

Segundo o DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – SUS), no Brasil entre os anos de 2008 a 2019 foram registradas 3.085.359 hospitalizações e 328.244 mortes por IC[4]. Sob essa perspectiva, o estudo "Estatística Cardiovascular – Brasil 2020" da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) apontou uma incidência de cerca de 100 mil novos diagnósticos de doença cardiovascular associada a uma taxa de mortalidade de 50 mil cidadãos ao ano por complicações cardíacas em território nacional[2,5,6]. Nesse contexto, embora a IC tenha obtido avanços terapêuticos ao longo dos anos, ainda possui prevalência significativa na população, acompanhada de custos elevados para tratamento, altas taxas de internações hospitalares e piora progressiva na qualidade de vida dos pacientes, condições as quais surtem impactos, muitas vezes irreversíveis na vida dos doentes, enquadrando-se como um problema grave de Saúde Pública. Portanto, é imprescindível a investigação do melhor grupo farmacológico para tratar a Insuficiência Cardíaca, no que tange a comparação entre IECA e BRA.

A Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca (2018) preconiza que o tratamento medicamentoso da IC depende da classificação da doença que pode ser determinada de acordo com a fração de ejeção (preservada, intermediária e reduzida), a gravidade dos sintomas (classificação funcional da New York Heart Association − NYHA) e o tempo e progressão da doença (diferentes estágios) [1, 2, 3, 6].

Nesse contexto, o mecanismo fisiológico do SRAA inicia-se com a clivagem do angiotensinogênio (AGT) em angiotensina I (Ang I), na presença da renina, produzida pelas células justa-glomerulares situadas nos rins, seguida pela formação da angiotensina II (Ang II), na presença da enzima conversora da angiotensina 1 (ECA 1). A Ang II reage com o receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R) com efeito de vasoconstrição, proliferação celular, hipertrofia, fibrose, além da estimulação para a secreção da aldosterona, aumentando a retenção hídrica[7,8,9].

A Ang II também pode atuar sobre o receptor de angiotensina II tipo 2 (AT2R) promovendo vasodilatação, antiproliferação, anti-hipertrofia e antifibrose realizando efeito cardioprotetor. A atividade da via de sinalização da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2) dessa cascata promove conversão da Ang II em angiotensina 1-7 (Ang 1-7) que apresenta efeito cardioprotetor[6,7,8,9]. Portanto, o SRAA tem ação vasoconstritora/proliferativa ou vasodilatadora/antiproliferativa a depender do balanço entre a ECA 1 e ECA2 [6, 7, 9].

Assim, o grupo farmacológico Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), cujos principais representantes são captopril, enalapril, ramipril, lisinopril e perindopril têm como mecanismo de ação a inibição da ECA1 diminuindo a conversão da Ang I em Ang II, resultando na diminuição dos níveis plasmáticos de aldosterona. O acúmulo de Ang I favorece a formação de AG 1-7 (ação cardioprotetora) e a inibição da ECA1 promove o aumento dos níveis de bradicininas, assim como a liberação de prostaglandinas e óxido nítrico, que concernem na redução do remodelamento cardíaco, aumentando a sobrevida dos pacientes[7,9].

Em geral, os fármacos dessa classe são bem tolerados, pois não alteram as concentrações séricas de íons cálcio e podem melhorar a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose, além de serem nefroprotetores na doença renal com proteinúria[7,8,9]. No entanto, a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2020) recomenda o início terapêutico, dos IECA, em doses baixas, pois seus efeitos vasodilatadores podem levar à hipotensão severa[10]. Além disso, sob a perspectiva do mecanismo de ação, o uso dessa classe pode levar a hipercalemia, portanto, os níveis de potássio devem ser frequentemente monitorizados[7,8,10,11].

Os Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA) são representados pelos fármacos losartana, irbesartana, valsartana, telmisartana, candesartana e tem como mecanismo de ação a ligação ao AT1R na glândula adrenal diminuindo, portanto, a atividade fisiológica da Ang II e secreção de aldosterona, culminando, portanto, na redução da resistência vascular periférica e da pós-carga prevenindo avanço do remodelamento cardíaco[7,8]. Além disso, os BRA favorecem a ligação da Ang II nos receptores AT2R e a conversão da AngII em AG 1-7 na presença da ECA 2 cujo resultado é ação cardioprotetora[7, 8, 10].

Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar os grupos farmacológicos IECA e BRA por meio de Revisão Integrativa, a fim de determinar qual o grupo mais eficaz para o

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

tratamento da IC para os seguintes desfechos: estabilidade clínica do paciente, internações hospitalares e óbitos, por IC.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, que propõe um levantamento de dados bibliográficos de ensaios clínicos randomizados (ECR), a fim de sintetizar e compreender qual o melhor grupo farmacológico no tratamento da IC, IECA ou BRA. Para tal, e com finalidade de estabelecer resultados fidedignos com menor chance de vieses, elaborou-se um protocolo de Revisão Integrativa baseada nas recomendações do método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), mas de forma adaptada para Revisão Integrativa[12].

A pesquisa baseou-se na pergunta norteadora *"Pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca em uso de IECA ou BRA, tem maior sobrevida com qual desses grupos farmacológicos?"* desenvolvida a partir do acrônimo PICO (população/pacientes, intervenção, comparação e desfecho – "Outcomes"), que consiste em um método com a finalidade de organizar os termos-chave durante a Coleta de Dados. Sendo assim, os pacientes foram os portadores de IC, a intervenção e o comparador foram os grupos IECA e BRA. Ademais, no desfecho enquadrou-se a estabilidade clínica, hospitalização e óbito por IC.

Para responder à pergunta norteadora, foram traçadas estratégias de busca nas bases de dados (figura 1) Cochrane CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), uma plataforma composta por seis bases que incluem estudos randomizados[13], PubMed (Public MEDLINE) que contempla periódicos e citações da base de dados da US National Library of Medicine (MEDLINE)[14] e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) que está direcionada para a literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde[15] (tabelas 1, 2 e 3).

Os descritores utilizados na estratégia de busca foram testados no campo Busca Simples da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)[16]. Tais descritores foram combinados com seus termos de entrada (Entry Terms) ou sinônimos dentro dos termos MESH ou Decs, executando uma estratégia de busca específica. Conforme o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention preconiza, apenas os descritores pertencentes ao PICO foram utilizados, já que relatos sobre o desfecho no título ou resumo poderiam não ser encontrados restringindo os achados para a pesquisa [13, 17]. Assim, a pesquisa nas bases de dados seguiu conforme demonstrada na figura 1.

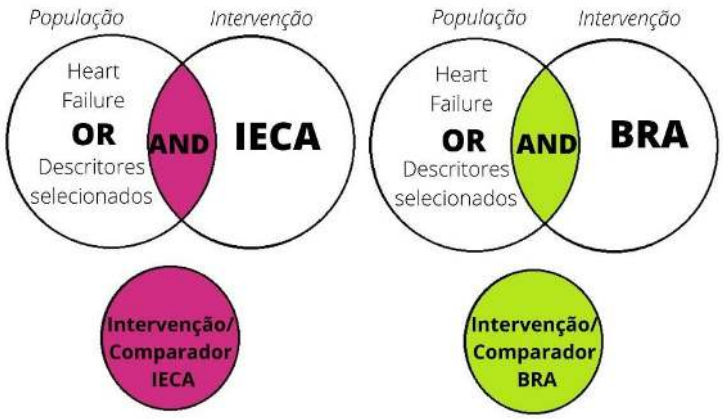

Figura 1. Lógica da estratégia de busca PICO. Houve o cruzamento de *Heart Failure* combinado com os termos descritores selecionados com o Operador Booleano OR, os quais se repetem para cada item do PICO. Em seguida, combinou-se os termos descritores da população alvo com o operador AND, obtendo-se os conjuntos em cor roxa e cor verde. Posteriormente, se combinou os termos para intervenção e comparação, desejando-se obter os artigos da intersecção IECA (Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina) e BRA (Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II).
Fonte: Elaborado pelos autores.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Conforme orientado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, não foi utilizado o operador booleano NOT, em função da possibilidade de restringir o rastreio de artigos[17]. A seleção dos artigos realizou-se conforme as estratégias de buscas demonstradas nas bases a seguir: COCHRANE (Tabela 1), LILACS (Tabela 2) e PUBMED (Tabela 3).

Tabela 1. Estratégia de busca Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Busca	Estratégia de busca cochrane CENTRAL	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	9.974
#2	"heart failure" or "Heart Decompensation" or "Right-Sided Heart Failure" or "Myocardial Failure" or "Congestive Heart Failure" or "Left-Sided Heart Failure"	32.584
#3	#1 or #2	12.226
#4	MeSH descriptor: [Renin-Angiotensin System] explode all trees	845
#5	MeSH descriptor: [Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers] explode all trees	1.330
		(Conclusão)
#6	MeSH descriptor: [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees	4.061
#7	"Renin Angiotensin System" or "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers" or "Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists" or "Type 1 Angiotensin Receptor Blockers" or "Angiotensin 2 Type 1 Receptor Antagonists" or "Type 1 Angiotensin Receptor Antagonists" or "Selective Angiotensin II Receptor Antagonists" or Sartans or "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" or "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" or "Kininase II Inhibitors" or "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors" or "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors" or "ACE Inhibitors" or "Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists" or "Angiotensin Converting Enzyme Antagonists" or Aliskiren or rasilez or Tekturna or "direct renin inhibitor" or "Renin inhibitor"	1.473
	#4 or #5 or #6 and #7	1.017

Fonte: Próprios Autores. **Filtros aplicados:** a partir de 2017;

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Tabela 2. Estratégia de busca LILACS.

Busca	Estratégia de busca LILACS (Title , Abstract, Subject)	Resultados
#1	(Heart Failure) OR (Insuficiência Cardíaca) OR (Insuficiencia Cardíaca) OR (Insuficiência Cardíaca Congestiva) OR (Heart Failure) OR (Insuficiência Cardíaca) OR (Insuficiencia Cardíaca) OR (Insuficiência Cardíaca Congestiva)	465
AND	(inibidor da enzima conversora de angiotensina) OR (angiotensin-converting enzyme inhibitor) OR (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) OR (inibidores da ace) OR (ace inhibitors) OR (inhibidores de la eca) OR (inibidores da quininase ii) OR (kininase ii inhibitors) OR (inhibidores de la quinasa ii)	3.765
		(Conclusão)
=	(Heart Failure) OR (Insuficiência Cardíaca) OR (Insuficiencia Cardíaca) OR (Insuficiência Cardíaca Congestiva) OR (Heart Failure) OR (Insuficiência Cardíaca) OR (Insuficiencia Cardíaca) OR (Insuficiência Cardíaca Congestiva)	709
AND	AND (inibidor da enzima conversora de angiotensina) OR (angiotensin-converting enzyme inhibitor) OR (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) OR (inibidores da ace) OR (ace inhibitors) OR (inhibidores de la eca) OR (inibidores da quininase ii) OR (kininase ii inhibitors) OR (inhibidores de la quinasa ii)	
	(antagonistas do receptor de angiotensina ii) OR (angiotensin ii receptor antagonists) OR (antagonistas del receptor de angiotensina ii) OR (bloqueadores de los receptores de angiotensina ii) OR (angiotensin ii receptor blockers) OR (bloqueadores do receptor de angiotensina ii) OR (bloqueadores do receptor de angiotensina) OR (angiotensin receptor blockers) OR (bloqueadores de los receptores de angiotensina)	2.565
	#1	
=	(antagonistas do receptor de angiotensina ii) OR (angiotensin ii receptor antagonists) OR (antagonistas del receptor de angiotensina ii) OR (bloqueadores do receptor de angiotensina) OR (angiotensin receptor blockers) OR (bloqueadores de los receptores de angiotensina) AND (Heart Failure) OR (Insuficiencia Cardíaca) OR (Insuficiência Cardíaca Congestiva) OR (Heart Failure) OR (Insuficiência Cardíaca) OR (Insuficiencia Cardíaca) OR (Insuficiência Cardíaca Congestiva)	=

Fonte: Próprios Autores. **Filtros aplicados:** Fatores de risco; Estudo prognóstico; Estudo observacional; Ensaio clínico controlado; Revisão sistemática; Avaliação de tecnologias de saúde; últimos 5 anos. Estudo diagnóstico; Avaliação de tecnologias de saúde; últimos 5 anos.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Tabela 3. Estratégia de busca PubMed.

Busca	Estratégia de busca PubMed	Resultado
#1	Heart Failure[mh] OR “Heart Failure” OR “Cardiac Failure” OR “Heart Decompensation” OR “Right-Sided Heart Failure” OR “Right Sided Heart Failure” OR “Congestive Heart Failure” OR “Left Sided Heart Failure” OR	4.987
#2	Renin-Angiotensin System [mh] OR "Renin Angiotensin System" OR "Angiotensin converting enzyme inhibitors" OR "Angiotensin converting enzyme inhibitors" OR "ACE inhibitor"	952
#3	#1 AND #2	270
#4	receptor blockers OR "Type 1 angiotensin II receptor antagonists" OR "Type 1 Angiotensin receptor blockers "OR" Angiotensin receptor blocker "OR" Selective Angiotensin II receptor antagonists	1.051
#5	**#1 AND #4**	**247**

Fonte: Próprios Autores. **Filtros aplicados:** Ensaio Clínico, Meta-Análise, Ensaio Randomizado Controlado, Revisão Sistemática, nos últimos 5 anos.

Assim, após a execução de buscas nas bases de dados (tabela 1, 2 e 3), realizou-se a exportação dos estudos obtidos para a ferramenta online *Rayyan® QCRI* a fim de coordenação e exclusão de duplicatas. Removidas as duplicatas, quatro autores com auxílio da ferramenta online *Rayyan® QCRI*, de forma individual e cega realizaram a triagem dos estudos permanecentes por meio da leitura dos títulos e resumos e aplicação dos critérios de elegibilidade. Os critérios de exclusão estabelecidos para fase 1 foram: estudos realizados com mulheres grávidas; envolvendo crianças; experimentais (*in vitro* ou *in vivo*); estudos cujo título ou resumo não explicitavam a IC; ensaios clínicos em fase I ou II; dupla terapia descrita no título ou resumo; correlacionando IC a outra patologia não pertencente ao grupo das doenças cardiovasculares; envolvendo qualquer outra medicação que não seja pertencente ao grupo IECA ou BRA e realizados a partir de capítulos de livro, diretrizes, revisões, jornais, resumos de conferência ou que sejam compostos por opiniões pessoais. Os conflitos, manifestados entre a seleção pelos autores, foram resolvidos por discussão e anuência da inclusão ou exclusão dos estudos em questão.

A fase 2 consistiu na leitura completa, criteriosa e detalhada dos estudos elegidos na fase 1 e aplicação dos critérios de exclusão determinados para fase 2 (artigos que não continham dados suficientes para análise, pacientes em uso de dupla terapia (IECA e BRA combinados), estudos baseados em capítulos de livro, diretrizes, revisões, jornais, resumos de conferência ou que sejam compostos por opiniões pessoais). Aqueles cuja leitura inferiu discordância com os critérios estabelecidos por essa revisão, foram excluídos e justificados (tabela 4). Findada a fase 2, para análise dos dados prosseguiu-se com a extração e importação dos dados relevantes para esse estudo, para planilha do software Excel®.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Tabela 4. Artigos excluídos e razão de exclusão (n=15), após a leitura do texto completo.

Código de Referência	Autor/Ano	Razão de exclusão
18	Azevedo *et al*, 2017	Outra doença associada (Doença Renal)
19	Beldhuis IE *et al*, 2018	Outro medicamento associado (AAS)
20	Dass B., *et al*, 2020	Ensaio clínico prospectivo
21	de Denus S., *et al*, 2018	Estudo Prospectivo
22	Khan MS, *et al*, 2017	Revisão Sistemática
23	Choi KH, *et al,* 2017	Coorte multicêntrico prospectivo
24	Kızılırmak, Pınar *et al.*, 2017	Revisão Sistemática
25	Ohtsubo T, *et al*, 2019	Revisão Sistemática
26	Pelayo *et al*, 2021	Revisão Sistemática
27	Fukuta H, *et al*, 2021	Revisão Sistemática
28	Savarese G *et al*, 2018	Estudo de coorte prospectivo
29	Shimoura H *et al*, 2017	Estudo prospectivo
30	Tai C *et al*, 2017	Revisão Sistemática

Fonte: Próprios Autores. **Código de Referência:** corresponde a ordem de referências bibliográficas.

RESULTADOS

As etapas de seleção e triagem dos estudos analisados nessa revisão integrativa estão exemplificadas na figura 3.

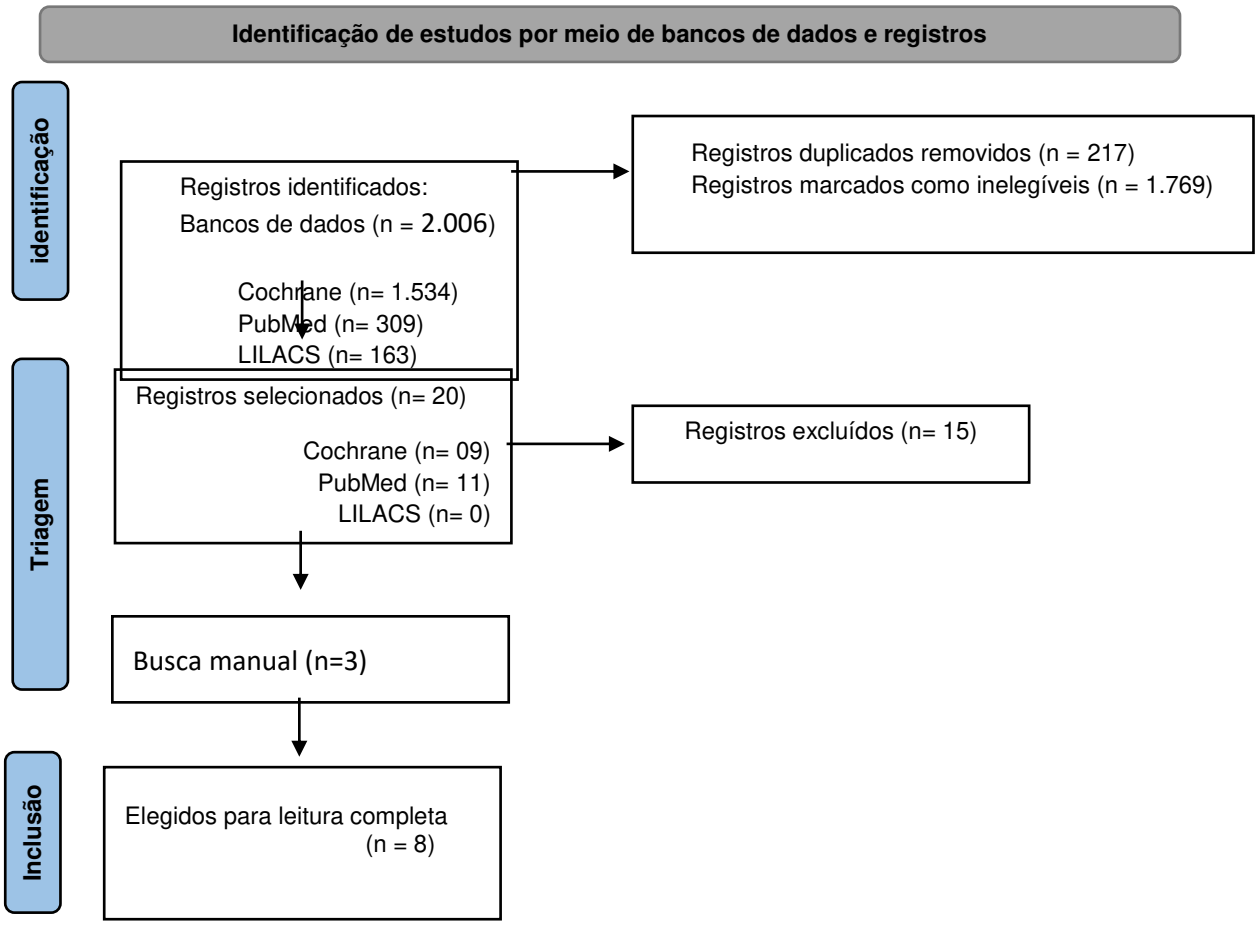

Figura 3: Diagrama de fluxo PRISMA 2020 incluindo apenas buscas em bancos de dados e registros. Adaptado pelos autores. **Fonte:** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71[12].

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Foram utilizados para essa revisão integrativa, apenas ECR, independente da língua, cujos aspectos bibliográficos (autor, periódico, ano da publicação, título, país e local do estudo) estão descritos em ordem de publicação na Tabela 5.

Tabela 5. Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e local do estudo.

Código	Autor (ano)	Título	Periódico	País	Local do estudo
1	Yusuf S, *et al.* 2003	Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Tria	The Lancet	Canadá	Hamilton General Hospital
2	Cleland JG, *et al.* 2006	The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study	European Heart Journal	Reino Unido	University of Hull, Castle Hill Hospital
3	Massie BM, *et al.* 2008	Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction	The new england journal of medicine	EUA	University of California, San Francisco
4	Fukuta H., *et al.* 2017	Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies	Heart Fail Rev	Japão	Department of Cardio-Renal Medicine and Hypertension, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
5	Phillip H. Lam, *et al.* 2017	Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial	European Journal of Heart Failure	EUA	Center for Health and Aging, Washington DC VA Medical Center
6	Lars H. Lund, *et al.* 2018	Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum	European Journal of Heart Failure	Suécia	Department of Medicine, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital
7	Douglas D., *et al.* 2019	Implications of renin-angiotensin-system blocker discontinuation in acute decompensated heart failure with systolic dysfunction	Wiley Periodicals	Bélgica e EUA	University of California, University of Texas Southwestern Medical Center, Ziekenhuis Oost-Limburg, Heart and Vascular Institute
8	Yuksek U., *et al.* 2019	The effect of perindopril on echocardiographic parameters, NYHA functional class and serum NT-proBNP values in patients with diastolic heart failure	Cardiovascular Journal Of Africa	Chipre	Department of Cardiology, Near East University Hospital

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Tabela 5. Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e local do estudo.

Código	Autor (ano)	Título	Periódico	País	Local do estudo

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

A Tabela 6, contempla o tempo de segmento médio, droga de intervenção, número absoluto de indivíduos acometidos pela IC, a predominância entre os sexos dada em percentagem e a idade médio dos indivíduos para cada ECR analisado. Tendo por base a sequência de códigos estabelecidos na Tabela 6.

Tabela 6. Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, tempo de segmento, número de indivíduos com IC e percentagem de acometidos do sexo feminino.

Código	Droga estudada	Classe Farmacológica	Tempo de segmento (meses)	Nº de indivíduos com IC	Sexo feminino em (%)	Idade Média
1	Candesartana	BRA	36,6	3.023	40	75
2	Perindopril	IECA	26	850	55	75 (72-79)
3	Irbesartana	BRA	49	4.128	60	72 (65-79)
4	Enalapril	IECA	39	8001	16	60 (50-70)
5	Enalapril	IECA	54	2458	32	72 (67–75)
6	Candesartana	BRA	33	7598	35,8	65 (54-76)
7	Bloqueadores do SRAA	IECA e BRA	36	402	27	55 (45 a 67)
8	Perindopril	IECA	11	88	78	62 (50-83)

Fonte: Elaborado pelos autores (2022).

A Tabela 7, traz a relação metodológica e desfechos encontrados em cada ECR analisado, considerando o tipo de intervenção, diagnóstico, internações e mortalidade encontrados. A determinação das características dos participantes foi baseada conforme o diagnóstico e classificação segundo a fração de ejeção. Os desfechos foram direcionados de acordo com a estabilidade clínica do paciente, hospitalizações e mortalidade.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Tabela 7. Características metodológicas dos estudos.

Código	Nº de IC	Intervenção	Grupo controle	Diagnóstico	Droga estudada	Internações	Mortalidade
1	3.023	1.514	1.509	ICFEp	Candesartana	230 (p=0,017)	[IC 95% 0,77–1,03], p=0,118]
2	850	424	426	ICFEp	Perindopril	(HR 0,628: IC 95% 0,408–0,966; P = 0,033)	[HR 0,98; IC [0,63; 1,53] P (0,928)]
3	4.128	2.067	2.061	ICFEp	Irbesartana	Sem desfechos	Sem desfechos
4	2.458	1.224	1.234	ICFEr	Enalapril	-	HR 0,91; intervalo de confiança 95%, 0,83 –0,99; P = 0,029]
5	8.001	4.005	3.996	ICFEp	Enalapril	↓ 32% (634 *vs* 931 placebo; P < 0,001)	Não apresentou melhora
6	7.598	3.802	3.795	ICFEr e ICFEp	Candesartana	IC 95% 0,58–0,80; P<0,001	[HR 0,82, IC 95% 0,75–0,91; P<0,001]
7	402	379	23	ICFEr	Bloqueadores do SRAA	HR 4,12 IC 95% 2,00-8,47, P <0,001	HR 2,26, IC 95% 0,99-5,15, P = 0,052
8	88	37	51	ICFEp	Perindopril	Sem desfechos	Sem desfechos

Fonte: Elaborado pelos autores (2022). Os dados são expressos como taxas de eventos (intervalo de confiança de 95%). **Abreviaturas**: Risco razão (HR); intervalo de confiança (IC); Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp); Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr).

Assim, em análise do estudo de Yuksek U., *et al.* 2019 não encontrou significância estatística entre os pacientes com classes funcionais de NYHA, não houve dados referentes às internações e à mortalidade, porém, o tratamento com perindopril melhorou apenas questões estruturais, como a função sistólica, redução da fibrose miocárdica e da massa ventricular esquerda, bem como a isquemia e a pós-carga, os quais foram identificados por meio de ecocardiograma[31].

De acordo com Lam, Phillip H *et al.* 2017, cujo estudo usou especificamente o enalapril, fármaco pertencente ao grupo IECA, não encontrou dados referentes à estabilidade clínica, mas descreveu que a dose alvo de enalapril foi associada a um menor risco de hospitalização por IC, cujos pacientes do grupo intervenção, tiveram 32% menos hospitalização por IC, enquanto que a mortalidade ocorreu em 39% dos pacientes que receberam placebo. A mortalidade sofreu influência mediante não só à dose alvo de enalapril (33%), com uma [taxa de risco ajustada HR 0,91; IC 95%, 0,83 –0,99; P = 0,029], como também em doses abaixo da meta, ocorrendo 35% de mortalidade, com [HR 0,91; IC 95% 0,82-1,01; P = 0,068]. Este estudo mostrou que o uso de IECA em pacientes com ICFEr, está associado a benefícios clínicos semelhantes em doses dentro ou abaixo do alvo, mas também demonstraram reduzir o risco de morte e internação hospitalar[32].

O estudo de Fukuta H., *et al.* 2017 descreveu três estudos diferentes que utilizaram a metodologia de ECR, sendo apenas um deles abordando o uso de IECA, como no estudo de Cleland JG, *et al.* 2006. Os outros dois artigos, abordaram uso de BRA, no que se refere aos estudos PEP-CHF de Massie BM, *et al.* 2008 e Yusuf S, *et al.* 2003. O estudo de Cleland JG, *et al.* 2006 utilizou o perindopril e demonstrou que durante o primeiro ano de acompanhamento, houveram reduções nas hospitalizações por IC (HR 0,628: IC 95% 0,408–0,966; P = 0,033) e também na mortalidade [HR 0,98; IC [0,63; 1,53]

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

P (0,928)] e classe funcional (P 0,030), naqueles pacientes do grupo intervenção. Sendo assim, esses pacientes estavam atribuídos a uma melhora na classe funcional de NYHA, menor risco de morte cardiovascular, ou seja, influenciando favoravelmente no remodelamento cardíaco [33, 34,35,36,37].

O estudo Massie BM, *et al.* 2008, abordou a irbesartana para avaliação dos desfechos na IC e demonstrou que este fármaco não melhorou os resultados de pacientes com ICFEp, como ocorrem nos pacientes com ICFEr. Portanto, não reduziu o risco de morte ou hospitalização por causas cardiovasculares, nem melhorou os desfechos clínicos, incluindo a qualidade de vida específica da doença[35].

Já o estudo de Yusuf S, *et al.* 2003, descreveu que o desfecho primário de morte cardiovascular ou internação por insuficiência cardíaca ocorreu em 333 (22%) pacientes do grupo candesartana e 366 (24%) no grupo placebo (redução do risco relativo de 11% razão de risco ajustada 0,89 [IC 95% 0,77–1,03], p=0,118). Sendo assim, encontrou evidências diretas do benefício da candesartana nos pacientes com ICFEp[36]. Assim como Yusuf S, *et al.* 2003, a candesartana também foi analisada por Lars H. Lund, *et al.* 2018, o qual evidenciou que em pacientes com hospitalização por IC recorrente, as taxas de incidência foram de 0,68 na ICFEr (IC 95% 0,58–0,80; P<0,001), mostrando que tal fármaco reduziu significativamente o desfecho primário (mortalidade cardiovascular e por todas as causas), primeira internação por IC e internação por IC recorrente. Contudo, na ICFEp, a candesartana não reduziu significativamente nenhum dos desfechos analisados, mas para hospitalizações recorrentes por IC a taxa de risco foi de 0,78 (IC 95% 0,59–1,03; P = 0,08)[37,38].

Em seu estudo Darden, Douglas *et al.* 2019, comparou o uso do grupo dos bloqueadores do SRAA, em pacientes com IC crônica e IC aguda descompensada, porém não separou o uso específico de IECA ou BRA. Assim, pacientes que continuaram em uso de bloqueadores do SRAA tiveram um tempo de permanência hospitalar reduzido quando comparados a outros grupos (iniciação, descontinuação e não uso). As taxas de óbitos foram de 14% naqueles com continuação e naqueles iniciados, 57% naqueles descontinuados e 35% naqueles sem uso. A descontinuação do bloqueador do SRAA durante a hospitalização foi associada a um aumento de 4 vezes na morte em 180 dias (HR 4,12, IC 95% 2,00-8,47, P <0,001). Já o não uso deste grupo aumentou a mortalidade, no mesmo período (HR 2,26, IC 95% 0,99-5,15, P = 0,052)[38].

DISCUSSÃO

É irrefutável a eficácia e importância das drogas que interferem no SRAA para o tratamento da IC visto sua participação na redução do remodelamento, hipertrofia e fibrose do músculo cardíaco, bem como a inibição da vasoconstrição periférica. Estes efeitos culminam em uma ação protetora do músculo cardíaco.

No entanto não há, na literatura, números expressivos de ECR a cerca, especificamente, da temática comparativa entre as classes de IECA e BRA que demonstrem melhorias distintas e/ ou significativa nos resultados clínicos no tratamento da IC. Nessa perspectiva, o estudo "*Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis*", cujos objetivos da investigação são semelhantes ao dessa revisão, apresentou como resultado uma redução significativa na mortalidade por todas as causas cardiovasculares em ECR aos bloqueadores do SRAA, porém, não destaca a diferença entre eles[39].

Os resultados dessa revisão integrativa mostram que tanto as evidências, tanto do uso de IECA, como de BRA, têm capacidades equivalentes para redução das taxas de hospitalizações e mortalidade de indivíduos com IC sem comorbidades associadas e em terapêutica de IECA ou BRA. Porém, a droga perindopril, que pertence ao grupo dos IECA, foi o único fármaco que proporcionou uma melhora significativa na estabilidade clínica, ou seja, reduziu o *status* do doente segundo a classificação funcional de NYHA. No entanto, um achado isolado não demonstra significância cientifica para determinação do melhor grupo farmacológico.

Quando analisados os fármacos em doses equivalentes do grupo IECA, o perindopril mostrou melhor resultado que o enalapril, já que, obteve resultados em todos os três desfechos analisados. Na comparação dentro do grupo BRA, a candesartana apresentou melhores resultados em relação a irbesartana, embora ambas as drogas não exerceram efeitos sobre a estabilidade clínica dos pacientes analisados.

Ao comparar o tratamento mais adequado para cada sujeito, de acordo com seu

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

diagnóstico e classificação segundo a fração de ejeção e independentemente da idade, os grupos farmacológicos apresentam benefícios equipotentes. Esse achado concorda com o estudo de Lumbers RT, Martin N, Manoharan K, Thomas J e Davies LC, 2019 que sugere que o uso de BRA reduz a hospitalização por IC. No entanto, para outros resultados e comparações de intervenção, não há evidência suficiente para detectar um efeito excedente entre IECA e BRA[40]. A relação dos estudos quanto aos desfechos avaliados, foram demonstrados no Quadro 1.

Droga/ Grupo Medicamentoso	Estudo	Estabilidade Clínica	Internações	Mortalidade
Irbesartana	Massie et al,2008	X	X	X
Candesartana	Yusuf et al,2003; Lund et al, 2018	X	Diminuição	Diminuição
Enalapril	Lam et al,2017	X	Diminuição	Diminuição
Perindopril	Cleland et al, 2006; Yusek et al,2019;	Aumento	Diminuição	Diminuição
IECA ou BRA	Darden et al, 2019	X	Diminuição	Diminuição

Quadro 1. Comparação dos estudos quanto ao desfecho. **Fonte**: Elaborada pelos autores.

Além dos desfechos apresentados, os estudos analisados legitimam a atividade protetiva, de ambas as classes, nos níveis de fibrose, massa ventricular, isquemia, e necessidade de transplante, bem como melhora de resultados clínicos a longo prazo dos pacientes com IC.

Contudo, o presente estudo enfrentou limitações, visto que uma revisão envolvendo grupos farmacológicos mistos impõe expressiva complexidade, quanto a heterogeneidade entre os efeitos metabólicos de cada fármaco. Ainda, insípido número de ECR disponíveis na literatura acerca da temática proposta e, as restrições impostas para essa pesquisa limitou a gama de desfechos elegíveis para discussão. Outro ponto importante, fora a heterogeneidade entre os tempos de seguimento de cada ECR que também pode ter influenciado nos resultados encontrados. Além do mais, muitos desfechos incluídos para serem analisados, não puderam ser avaliados, uma vez que os dados se tornaram escassos, principalmente no que se refere à estabilidade clínica.

Sabe-se através da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018) que pacientes com IC geralmente têm um pior prognóstico, com uma sobrevida baixa após o diagnóstico. Além disso, anualmente milhares de pacientes são internados por esta doença e, muitas vezes, não são tratados de forma adequada, devido a defasagens em pesquisas que apoiem a medicina baseada em evidências. Por isso, é imprescindível que estudos adicionais sejam garantidos para examinar se diferentes grupos farmacológicos, sejam de IECA ou BRA, impactam de forma diferente nos resultados clínicos de pacientes com IC. Assim, é importante enfatizar a necessidade de realizar novos estudos bem desenhados, para confirmar qual o maior potencial benefício observado dentre os inibidores de SRAA, já que além de serem medicamentos acessíveis à população, esses pacientes também merecem a garantia uma estabilidade clínica, seja quanto à classificação de NYHA ou quanto à fração de ejeção, seja nos benefícios na redução das taxas de mortalidade e internações. Nesse contexto, estudos mais aprofundados precisam ser realizados, como forma de melhorar, sobretudo, a qualidade de vida desses pacientes, para que possam garantir uma estabilidade clínica ainda precoce ou o uso profilático dos inibidores do SRAA, para minimizar os efeitos deletérios desta patologia.

Evidencia-se, portanto, que há benefícios equivalentes entre as drogas avaliadas, principalmente no que se refere à estabilidade clínica do paciente, internações hospitalares e óbitos, por IC. Além disso, de acordo com os resultados e discussões apresentados, não foi

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

possível obter resposta concreta à pergunta norteadora, cujo objetivo foi a comparação entre a eficácia dos grupos IECA e BRA na IC.

AGRADECIMENTOS E CONFLITO DE INTERESSE

Agradecemos a orientação dos mestres e doutores docentes da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente que tornaram possível a execução dessa revisão integrativa.

Os autores declaram não haver potencial conflito de interesse relevante para este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. The lancet. 2012;380(9838):219–29. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9

2. Bortolotto L. Importância da proteção cardiovascular durante o tratamento da hipertensão arterial: diferenças entre os agentes inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Rev bras hipertens. 2014;223–31. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-881327

3. Colari FL, Leitão SAT, Faganello LS, Goldraich LA, Clausell N. Insuficiência cardíaca-fisiopatologia atual e implicações terapêuticas. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2018;33–41. Disponível em: https://socesp.org.br/revista/assets/upload/revista/909936015152631066 8pdfptINSUFICI%C3%8ANCIA%20CARD%C3%8DACA%20-%20FISIOPATOLOGIA%20ATUAL%20E%20IMPLICA%C3%87%C3%95ES%20TERAP%C3%8AUTICAS_REVISTA%20SOCESP%20V28%20N1.pdf

4. Ministerio da Saúde (Brasil). Departamento de Informatica do SUS. DATASUS [Internet]. Brasília: MS; 2020 [Citado em 2021 nov 05]. Disponível em: https://datasus.saude.gov.br/

5. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Estatística Cardiovascular–Brasil 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;115:308–439. doi: https://doi.org/10.36660/abc.20200812

6. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arq Bras de Cardiol. 2018;111(3):436–539. doi: https://doi.org/10.5935/abc.20180190

7. Póvoa R, Barroso WS, Brandão AA, Jardim PCV, Barroso O, Passarelli Jr O, et al. I Posicionamento Brasileiro sobre combinação de fármacos anti-hipertensivos. Arq Bras Cardiol. 2014;102:203–10. doi: https://doi.org/10.5935/abc.20140023

8. Guyton AC, Hall J. Tratado de Fisiología Médica. T. 2. La Habana: Editorial Ciências Médicas; 1996.

9. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 13a. ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2019.

10. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa AD de M, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial–2020. Arq Bras Cardiol. 2021;116:516–658. doi: https://doi.org/10.36660/abc.20201238

11. Ferrario, Carlos M, et al. The renin-angiotensin system biomolecular cascade: a 2022 update of newer insights and concepts. Kidney international supplements. 2022;12(1): 36-47. doi: https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.002

12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ. 2021;372(71). doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n71

13. Cochrane. Cochrane Library [Internet]. Londres (RU): Wiley InterScience; c2000-2019 [cited 2020 nov 05]. Available from: https://www.cochranelibrary.com

14. PubMed. Bethesda (US): National Library of Medicine. [cited 2020 nov 05]. Available from: http://www.pubmed.gov

15. Bireme - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. LILACS- Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde [Internet]. São Paulo:

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

BIREME. 2019 [updated 2019 mar 11; cited 2020 nov 05]. Available from: http://lilacs.bvsalud.org/

16. Bireme - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Health Sciences Descriptors: DeCS [Internet]. São Paulo (SP): BIREME. 2017 [updated 2017 may 18; cited 2020 nov 05]. Available from: http://decs.bvsalud.org/I/homepagei.htm

17. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.3. Cochrane. 2022 [atualizado em 2022 fev]. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook

18. Azevedo ER, Mak S, Floras JS, Parker JD. Acute effects of angiotensin-converting enzyme inhibition versus angiotensin II receptor blockade on cardiac sympathetic activity in patients with heart failure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2017 out 1;313(4):R410-R17. doi: 10.1152/ajpregu.00095.2017

19. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, Meer PV der, Rossignol P, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition, Worsening Renal Function, and Outcome in Heart Failure Patients With Reduced and Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Published Study Data. Circ Heart Fail. 2017 fev;10(2):e003588. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588

20. Dass B, Dimza M, Singhania G, Schwartz C, George J, Bhatt A, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Optimization for Acute Decompensated Heart Failure Patients (ROAD-HF): Rationale and Design. Am J Cardiovasc Drugs. 2020 ago;20(4):373-80. 10.1007/s40256-019-00389-7

21. de Denus S, Dubé MP, Fouodjio R, Huynh T, LeBlanc MH, Lepage S, et al. A prospective study of the impact of AGTR1 A1166C on the effects of candesartan in patients with heart failure. Pharmacogenomics. 2018 mai;19(7):599-612. doi: https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0004

22. Khan MS, Fonarow GC, Khan H, Greene SJ, Anker SD, Gheorghiade M, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail. 2017 nov;4(4):402-8. doi: 10.1002/ehf2.12204

23. Choi KH, Lee GY, Choi JO, Jeon ES, Lee HY, Cho HJ, et al. Effects of angiotensin receptor blocker at discharge in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry. Int J Cardiol. 2018 abr 15;257:168-76. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.002

24. Kızılırmak P, Üresin Y, Özdemir O, Avcı BK, Tokgözoğlu L, Öngen Z. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45(1):49-66. doi: https://doi.org/10.5543/tkda.2016.78006

25. Ohtsubo T, Shibata R, Kai H, Okamoto R, Kumagai E, Kawano H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers in hypertensive patients with myocardial infarction or heart failure: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res. 2019 mai;42(5):641-9. doi: 10.1038/s41440-018-0167-5

26. Pelayo J, Lo KB, Peterson E, DeFaria C, Nehvi A, Torres R, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers and outcomes in patients with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2021 nov;19(11):1037-43. doi: https://doi.org/10.1080/14779072.2021.2004121

27. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibition on cardiac structure and function and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Fail Rev. 2021 nov;26(6):1477-84. doi: https://doi.org/10.1007/s10741-020-09969-1

28. Savarese G, Dahlström U, Vasko P, Pitt B, Lund LH. Association between renin-angiotensin system inhibitor use and mortality/morbidity in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction: a prospective propensity score-matched cohort study. Eur Heart J. 2018 dez 21;39(48):4257-65. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy621

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

29. Shimoura H, Tanaka H, Matsumoto K, Mochizuki Y, Hatani Y, Hatazawa K, et al. Effects of a changeover from other angiotensin II receptor blockers to olmesartan on left ventricular hypertrophy in heart failure patients. Heart Vessels. 2017 mai;32(5):584-90. doi: https://doi.org/10.1007/s00380-016-0904-0

30. Tai C, Gan T, Zou L, Sun Y, Zhang Y, Chen W, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord. 2017 out 5;17(1):257. doi: https://doi.org/10.1186/s12872-017-0686-z

31. Yuksek U, Cerit L, Eren NK, Oktay E. The effect of perindopril on echocardiographic parameters, NYHA functional class and serum NT-proBNP values in patients with diastolic heart failure. Cardiovascular journal of Africa. 2019;30(4): 222-7. doi: https://doi.org/10.5830/CVJA-2019-022

32. Lam PH, Dooley DJ, Fonarow GC, Butler J, Bhatt DL, Filippatos GS, et al. Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial. European journal of heart failure. 2018;20(2):359-69. doi: https://doi.org/10.1002/ejhf.937

33. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. Heart failure reviews. 2017;22(6): 775-82. doi: https://doi.org/10.1007/s10741-017-9637-0

34. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. European heart jornal. 2006;27(19):2338-45. doi: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250

35. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. The New England journal of medicine. 2008;359(23):2456-67. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450

36. DPhill SY, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet (London). 2003;362(9386):777-81. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7

37. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. European journal of heart failure. 2018;20(8):1230-9. doi: https://doi.org/10.1002/ejhf.1149

38. Darden D, Drazner MH, Mullens W, Dupont M, Tang WHW, Grodin JL. Implications of renin-angiotensin-system blocker discontinuation in acute decompensated heart failure with systolic dysfunction. Clinical cardiology. 2019;42(10):1010-8. doi: https://doi.org/10.1002/clc.23260

39. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2018 mar;104(5):407-15. doi: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311652

40. Lumbers RT, Martin N, Manoharan K, Thomas J, Davies LC. Do beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system improve outcomes in patients with heart failure and left ventricular ejection fraction >40%? Heart. 2019 out;105(20):1533-35. doi: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313855

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).