

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DEBORAH DE SÁ PEREIRA BELFORT

**Carvedilol como monoterapia para insuficiência cardíaca com fração de ejeção
melhorada: estudo clínico aberto randomizado**

São Paulo

2025

DEBORAH DE SÁ PEREIRA BELFORT

**Carvedilol como monoterapia para insuficiência cardíaca com fração de ejeção
melhorada: estudo clínico aberto randomizado**

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutora em
Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof. Silvia Moreira Ayub
Ferreira

São Paulo

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Belfort, Deborah de Sá Pereira

Carvedilol como monoterapia para insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada : estudo clínico aberto randomizado / Deborah de Sá Pereira Belfort; Silvia Moreira Ayub Ferreira, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Remodelamento reverso 2.Insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada 3.Betabloqueador I.Ferreira, Silvia Moreira Ayub, orient. II.Título

USP/FM/DBD-019/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: Belfort, Deborah de Sá Pereira

Título: Carvedilol como monoterapia para insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada: estudo clínico aberto randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Mary Anne, ao meu pai, Aliomar, e à minha irmã, Bruna, por serem o alicerce de quem sou e por sempre me inspirarem a buscar o meu melhor.

Ao meu esposo e companheiro de vida, Daniel, pelo amor imensurável, pela compreensão, carinho e pelo apoio fundamental em cada passo da minha jornada.

AGRADECIMENTOS

À minha querida orientadora e amiga, Dra. Silvia Ayub, pela orientação essencial e pelo apoio nos momentos mais importantes desta jornada. Sua confiança em mim e no nosso trabalho, aliada à sua genialidade, curiosidade incansável e doçura, são inspirações que levo comigo diariamente.

Ao Prof. Edimar Bocchi, diretor do Departamento de Insuficiência Cardíaca do InCor, por todo o suporte na elaboração do projeto e pelo exemplo como pesquisador de excelência, que tanto admiro.

Aos amigos Diógenes Furlan, Caio Cafezeiro e Dra. Vera Salemi, cuja participação foi fundamental para a realização deste projeto.

Aos companheiros de projeto Mauro Wanderley Jr. e Camila Rocon, pelo empenho e dedicação no nosso trabalho.

Às queridas Neuza, Juliane, Pamela, Ana e Alessandra, funcionárias do centro de pesquisa do InCor, cuja eficiência e dedicação tornaram possível a viabilização logística do protocolo.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e torcida incondicional. Em especial, à minha grande amiga Ana Vitória, por dividir comigo cada passo do doutorado, compartilhando as alegrias, enfrentando as angústias e oferecendo incentivo constante, especialmente nos momentos mais decisivos, e às minhas queridas amigas Alexandra Régia, Thais Mattos, Amanda Maneschky e Gabriela Rassi, que me apoiaram em cada passo desta jornada.

Aos amigos do PS InCor – Marco Akamine, Carla Soffiati, Rafael Tourinho, José Roberto e Glaylton Santos – pela convivência, parceria e contribuição ao projeto.

A toda a equipe do Departamento de Insuficiência Cardíaca – Bruno Biselli, Paulo Chizzola, Robinson Tadeu, Fátima, Sarah e Guilherme – e, em especial, às incansáveis

secretárias Lourdes e Adriana, cuja ajuda foi imprescindível para os agendamentos dos pacientes.

Aos residentes de cardiologia, fellows de Insuficiência Cardíaca e colegas cardiologistas que, ao encaminharem pacientes, tornaram possível a concretização desta tese.

Aos queridos pacientes do InCor, que confiaram no nosso trabalho, dedicaram seu tempo e compartilharam suas histórias, fazendo desta pesquisa uma realidade.

Ao Instituto do Coração, que foi o lugar onde me formei como cardiologista e pesquisadora, permitindo meu desenvolvimento pessoal e profissional.

E a Deus, pelo dom da vida e por me conceder coragem ao longo desta jornada.

RESUMO

Belfort DSP. Carvedilol como monoterapia para insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada: estudo clínico aberto randomizado [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: O manejo dos pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção melhorada (ICFEm) é incerto na literatura. A suspensão do tratamento padrão para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) nos pacientes com ICFEm mostrou alta taxa de recorrência de insuficiência cardíaca (IC), mas a segurança de suspensão parcial das medicações mantendo monoterapia com betabloqueador ainda não foi estudada. **Objetivo:** Avaliar efeito da suspensão sequencial dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mantendo carvedilol em dose otimizada em pacientes com ICFEm. **Metodologia:** Realizamos um estudo randomizado aberto controlado, incluindo pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) prévia $\leq 40\%$ e FEVE atual $\geq 50\%$, com NT-proBNP $< 250\text{pg/mL}$ e ausência de sintomas de IC, em uso de carvedilol em dose otimizada, associado a inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina II, com ou sem espironolactona e/ou furosemida. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: o controle, no qual o tratamento para ICFEr era mantido, e o intervenção, no qual diuréticos e inibidores do SRAA eram suspensos de forma sequencial, mantendo carvedilol. O desfecho primário foi recorrência da disfunção ventricular em 24 semanas, definido como um ou mais dos seguintes critérios: queda da FEVE em mais de 10% para $< 50\%$, aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado (VDFVEi) em $> 10\%$ para acima do limite superior da normalidade, aumento do NT-proBNP $\geq 100\%$ para $> 400\text{pg/mL}$ ou sintomas de IC. Se houvesse desfecho primário, o tratamento suspenso era restabelecido. **Resultados:** Foram randomizados 60 pacientes 1:1 de maio de 2022 a fevereiro de 2023. A idade mediana dos pacientes foi 55 anos ($p=0,19$) e 53,3% era do sexo masculino ($p=,6$). A etiologia mais comum foi miocardiopatia dilatada idiopática, correspondendo a 58,3% dos casos ($p=0,39$), a FEVE mediana na randomização era 59% ($p=0,5$) e o NT-proBNP mediano foi 83,5 pg/mL ($p=0,66$). Houve perda de seguimento de 4 pacientes no grupo controle e 3 no grupo intervenção. O desfecho

primário ocorreu em 1 paciente (3,3%) do grupo controle e 3 pacientes (10%) do grupo intervenção (OR 3,12, IC 95% 0,22-170,5, $p=0,32$). Os 4 pacientes tiveram aumento do NT-proBNP, enquanto o aumento do VDFVEi ocorreu em 3,3% dos pacientes do grupo intervenção e nenhum paciente teve queda da FEVE ou sintomas de IC. Após reinício das medicações, os pacientes do grupo intervenção que preencheram desfecho primário tiveram redução do NT-proBNP e do VDFVEi. Não houve morte, hospitalizações ou arritmias. Em 52 semanas, no total 4 pacientes do grupo intervenção (14,8%) e 4 pacientes do grupo controle (15,4%) apresentaram recorrência da disfunção ventricular pelos critérios do desfecho primário (OR 0,96, IC 95% 0,15-5,8, $p=0,95$). **Conclusão:** neste estudo piloto, a retirada das medicações para ICFEr mantendo carvedilol em doses otimizadas não se associou a aumento da recorrência de disfunção ventricular em 24 e 52 semanas. Esses achados suportam a condução estudos adicionais para avaliar não inferioridade dessa estratégia.

Palavras-chave: Remodelamento reverso. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada. Betabloqueador.

ABSTRACT

Belfort DSP. Carvedilol as single maintenance therapy for heart failure with improved ejection fraction: an open-label randomized clinical trial [thesis]. São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2024.

Introduction: Optimal management of medical therapy for heart failure with improved ejection fraction (HFimpEF) remains uncertain in literature. Complete withdrawal of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) after full recovery has been shown to be ineffective in preventing the relapse of dilated cardiomyopathy. However, the safety of partial withdrawal of medications while maintaining beta-blockers in this scenario remains unknown. **Objective:** This study aims to evaluate the safety of sequentially withdrawing HFrEF therapy while maintaining carvedilol in preventing the relapse of ventricular dysfunction in patients with HFimpEF. **Methods.** We conducted an open-label, pilot, randomized clinical trial including patients with previous left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$ and a current LVEF $\geq 50\%$, in the absence of heart failure (HF) symptoms, with NT-proBNP < 250 pg/mL, and in carvedilol use in optimal or maximum tolerated doses plus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEi) or Angiotensin II receptor blockers (ARBs), with or without spironolactone or furosemide. Patients were randomly assigned to a control group, in which all medications were maintained, or an intervention group, who underwent a stepwise withdrawal of diuretics and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors while maintaining carvedilol. Primary endpoint was a relapse of ventricular dysfunction in 24 weeks, defined by one or more of the following criteria: reduction in LVEF by more than 10% and to less than 50%, increase in LV end diastolic volume indexed to body surface area (LVEDVi) by more than 10% and to higher-than-normal range, 100% rise in NT-proBNP concentration to more than 400 ng/mL, or clinical evidence of heart failure. If primary endpoint was met, previous treatment was re-established. **Results.** Between May 2022 and February 2023, 60 patients were enrolled and randomized 1:1. Baseline median age was 55 years ($p=0.19$), 53.3% were male ($p=0.6$), baseline LVEF was 59% ($p=0.5$), the most common etiology for heart failure was idiopathic dilated cardiomyopathy in 58.3% ($p=0.39$) and median NT-proBNP was 83.5 pg/mL (0.66). Four patients in control group and 3 patients in

intervention group were lost to follow-up. Primary endpoint occurred in 3.3% of the control group and 10% of the intervention group (OR 3.12, CI 95% 0.22-170.5, p=0.32). All patients who met primary endpoint presented a NT-proBNP rise, 3.3% in the intervention group presented an increase in LVEDVi and no patients presented a drop in LVEF or HF symptoms. After re-initiating HFrEF medications, the patients in intervention group who met primary endpoint presented a decrease in NT-proBNP and LVEDVi returned to baseline value. There were no hospitalizations, deaths or arrhythmias. At 52-week follow-up, in total 4 patients (14.8%) in the intervention group and 4 patients (15.4%) in the control group experienced recurrence of ventricular dysfunction (OR 0.96, CI 95% 0.15-5.8, p=0.95).

Conclusion. withdrawal of pharmacological treatment maintaining carvedilol in optimized doses was feasible in patients with HFimpEF at 24 and 52 weeks. These results support the rationale for conducting additional trials to assess the non-inferiority of this strategy compared to usual treatment.

Key words: Reverse remodeling. Heart failure with improved ejection fraction. Beta-blocker.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma do protocolo	32
Figura 2	<i>Flowchart</i>	43
Figura 3	Curva de Kaplan Meier do desfecho primário	48
Figura 4	Valores de NT-proBNP conforme randomização	51
Figura 5	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 24 semanas conforme randomização	52
Figura 6	Strain Longitudinal Global do ventrículo esquerdo em 24 semanas conforme randomização	52
Figura 7	Curva de Kaplan Meier da recorrência de disfunção ventricular até 52 semanas	54
Figura 8	Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em ambos os grupos ao longo do estudo	56
Figura 9	Evolução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo em ambos os grupos ao longo do estudo	56
Figura 10	Evolução do NT-proBNP em ambos os grupos ao longo do estudo.	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características basais da população estudada de acordo com grupo randomizado	45
Tabela 2	Características ecocardiográficas basais de acordo com randomização	47
Tabela 3	Desfecho primário	49
Tabela 4	Desfechos secundários	50
Tabela 5	Trabalho miocárdico inicial	53
Tabela 6	Trabalho miocárdico final	53
Tabela 7	Desfechos exploratórios em 52 semanas	55
Tabela 8	Evolução do teste de caminhada de 6 minutos e do questionário Minnesota nos pacientes que apresentaram desfecho primário	58
Tabela 9	Evolução do NT-proBNP nos pacientes que apresentaram desfecho primário	58
Tabela 10	Evolução da função ventricular esquerda nos pacientes que apresentaram desfecho primário	59

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AE: átrio esquerdo

bpm: batimentos por minuto

BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina II

DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

DM: diabetes mellitus

DRC: doença renal crônica

DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo

FAC: *fractional area change*

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

GLS: *global longitudinal strain*

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IC: insuficiência cardíaca

ICFEm: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada

ICFEr: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina

INRA: inibidores da neprilisina e do receptor de angiotensina

iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2

SNS: Sistema nervoso simpático

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide

TC6M: teste de caminhada de 6 minutos

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

VD: ventrículo direito

VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo

VDFVEi: volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea

VE: ventrículo esquerdo

VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo

VSFVEi: volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea

LISTA DE SÍMBOLOS

= : Igual a

< : Menor que

> : Maior que

≤ : Menor ou igual a

≥ : Maior ou igual a

± : Mais ou Menos

bpm : Batimentos por minuto

g : Gramas

g/dL : Gramas por decilitro

m/s : Metros por segundo

m² : Metros quadrados

mg: miligrama

min: minuto

mm: Milímetro

mmHg: Milímetro de mercúrio

mL: Mililitro

pg: Picogramas

SUMÁRIO

1. Introdução	18
1.1 Medicções envolvidas no remodelamento reverso	19
1.2 Mecanismo de ação dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca	22
1.3 Seguimento dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada	23
1.4 Racional do estudo	24
2. Hipótese do estudo	25
3. Objetivo	26
3.1 Objetivo primário	26
3.2 Objetivos secundários	26
4. Desfechos	27
4.1 Desfecho primário	27
4.2 Desfechos secundário	27
4.3 Desfecho de segurança	27
4.4 Desfechos exploratórios.....	28
5. Desenho do estudo	29
5.1 Tipo de estudo	29
5.2 Duração	29
5.3 Centros envolvidos	29
5.4 População envolvida	29
5.5 Avaliação do paciente	29
6. Metodologia do estudo	31
6.1 Obtenção do TCLE, randomização e alocação	31
6.2 Intervenção	32
6.3 Critérios de inclusão	33
6.4 Critérios de exclusão	33
6.5 Variáveis avaliadas	34
6.6 Terapias concomitantes	34
6.7 Seguimento	34
7. Procedimentos	35

7.1 Amostras sanguíneas	35
7.2 Ecocardiograma bidimensional com doppler	35
7.3 Questionário de qualidade de vida	36
7.4 Questionário de aderência ao tratamento	36
7.5 Teste de caminhada de 6 minutos	36
8. Cálculo da amostra	37
9. Análise estatística	38
10. Armazenamento, proteção e monitoramento de dados	39
11. Comitê de segurança e avaliação de desfechos	40
12. Razões para descontinuação do estudo	41
13. Considerações normativas	42
14. Resultados	43
14.1 Recrutamento dos pacientes	43
14.2 Perfil demográfico	44
14.3 Características ecocardiográficas	47
14.4 Desfechos	48
14.4.1 Desfecho primário	48
14.4.2 Desfechos secundários	49
14.4.3 Desfechos exploratórios	53
14.5 Seguimento clínico	57
14.6 Desfechos de segurança	57
14.7 Evolução dos pacientes que tiveram desfecho primário	57
15. Discussão	60
15.1 Limitações	62
16. Conclusão	65
17. Referências bibliográficas	66
18. Trabalhos e prêmios relacionados a tese	74
ANEXO A	75
ANEXO B	82
ANEXO C.	83

1. Introdução

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) envolve um insulto micárdico inicial, desencadeando a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS), o que leva ao remodelamento ventricular progressivo (1). Com o bloqueio neuro-hormonal utilizado no tratamento atual da ICFER, 10 a 40% dos pacientes apresentam recuperação da função ventricular e melhora dos sintomas, além de menor taxa de hospitalizações e mortalidade (2,3). No entanto, permanece incerto se a melhora da função ventricular representaria a cura definitiva da doença cardíaca em determinados casos ou apenas a remissão de uma condição crônica que requer tratamento contínuo.

Embora não haja consenso na literatura, a definição mais aceita de insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada (ICFEm) inclui uma fração de ejeção previamente documentada como $\leq 40\%$, acompanhada de uma melhora absoluta de $\geq 10\%$ e superação do valor de 40% (4). A fração de ejeção final entre 40% e 50% é considerada recuperação parcial, enquanto valores acima de 50% caracterizam recuperação completa (2). Fatores como menor duração da insuficiência cardíaca, sexo feminino, ausência de bloqueio de ramo esquerdo ou presença de bloqueio de ramo esquerdo em uso de terapia de ressincronização cardíaca (TRC) estão associados a maior probabilidade de remodelamento reverso (5). A etiologia da doença é um determinante essencial do prognóstico, sendo que condições como taquiarritmias, disfunções tireoidianas, cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos ou álcool, e processos inflamatórios, como miocardites e miocardiopatia periparto, demonstram maior potencial de recuperação. Em contrapartida, a etiologia isquêmica está associada a uma taxa significativamente menor de melhora funcional (6).

Apesar das lacunas no conhecimento acerca do processo de remodelamento reverso, é amplamente reconhecido que o tratamento medicamentoso para IC, a TRC e os dispositivos de assistência circulatória mecânica promovem alterações significativas na transcrição gênica. Essas intervenções resultam na regressão da hipertrofia dos cardiomiócitos, modificações no citoesqueleto, aprimoramento do acoplamento

excitação-contração, redução de fibrose e apoptose, além de melhorias na contratilidade cardíaca e diminuição do volume ventricular (7). Contudo, os miócitos preservam um certo grau de desregulação metabólica, proteômica e gênica, o que os torna vulneráveis a novos insultos hemodinâmicos, neuro-hormonais ou ambientais (7).

1.1 Medicamentos envolvidas no remodelamento reverso

Os betabloqueadores, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), inibidores da neprilisina e do receptor de angiotensina (INRA), antagonistas mineralocorticoides e os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) têm efeito sinérgico na redução do ventrículo esquerdo e melhora da fração de ejeção, além dos benefícios em redução de mortalidade e hospitalizações já estabelecidos em literatura (8). No entanto, cada terapia parece ter uma parcela diferente de contribuição no remodelamento reverso (9).

Apesar do benefício clínico incontestável em mortalidade e hospitalização, o impacto dos IECA no remodelamento reverso é controverso. Estudos experimentais na década de 80 evidenciaram melhora relativa da FEVE com uso do captopril em até 16,2% comparando com placebo (10). De forma oposta, dados do estudo randomizado SOLVD avaliando uso de enalapril versus placebo em 301 pacientes demonstraram atenuação da progressão do remodelamento e da dilatação do ventrículo esquerdo, mas sem reversão estatisticamente significativa da disfunção ventricular (11).

Quanto aos BRA, um subestudo do Valsatan Heart Failure (Val-HeFT) avaliou parâmetros ecocardiográficos no grupo valsartana versus placebo, e os resultados demonstraram melhora do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) no grupo tratado com valsartana em $-0,12\text{cm/m}^2$ versus $-0,05\text{cm/m}^2$ no grupo placebo e melhora da FEVE em 4,5% versus 3,2% no grupo placebo (12). No entanto, apenas 34,5% dos pacientes do grupo intervenção e 35,2% do grupo placebo eram tratados com betabloqueadores (13).

Os antagonistas mineralocorticoides também tem impacto controverso no remodelamento reverso. A espironolactona foi avaliada em combinação com a candesartana em comparação ao uso isolado de candesartana, demonstrando uma melhora na FEVE para 35% no grupo tratado com espironolactona, em comparação a 26% no grupo placebo. Além disso, houve uma redução no volume diastólico final do

ventrículo esquerdo indexado pela superfície corporal (VDFVEi), com valores de 121 mL/m² no grupo espirolactona versus 155 mL/m² no grupo placebo (14). No entanto, quando o eplerenone foi avaliado em outro estudo randomizado, dessa vez incluindo betabloqueadores e IECA em >90% dos pacientes, não houve mudança significativa na FEVE ou VDFVEi (15).

Um estudo demonstrou uma melhora de 5,2% na fração de ejeção e uma redução dos volumes ventriculares após 6 meses de tratamento com sacubitril-valsartana. No entanto, o estudo não teve grupo placebo para comparação (16). Vários estudos observacionais tiveram resultados semelhantes levando a uma metanálise envolvendo na sua maioria estudos observacionais que mostrou ganho de FEVE de 5,11% com uso de ARNI comparado ao uso de IECA/BRA, e também redução do volume diastólico do VE em 22mL (17).

Apesar dos benefícios consistentes em redução de hospitalização por IC e da redução de mortalidade em ICFeR, os iSGLT2 têm efeito controverso no remodelamento reverso. No SUGAR-DM-HF trial, empaglifozina reduziu volume diastólico final do VE em 8,2mL/m² e o sistólico em 6mL/m² em pacientes com ICFeR e diabetes ou pré-diabetes, sem melhora na fração de ejeção ou no *strain* longitudinal global do VE (18). A dapaglifozina, por sua vez, mostrou melhora tanto no VDFVE em -8% (p<0,001) quanto no volume sistólico final do VE (VSFVE) em -11,9% (p<0,001) em pacientes com IC independente da FEVE no DAPA-MODA trial, porém sem grupo controle para comparação (19). Um outro estudo, dessa vez observacional, mostrou aumento de FEVE em 5% e redução de volumes sistólico e diastólico do VE em pacientes com IC independente da FEVE e diabéticos comparado com grupo controle (20).

Em relação aos betabloqueadores, inúmeros estudos mostraram benefício consistente na geometria ventricular com redução do diâmetro e volume do VE e melhora na fração de ejeção. O carvedilol foi comparado a placebo no estudo CAPRICORN e teve melhora de 3,9% na FEVE em subestudo (21). Outro estudo com carvedilol versus placebo em idosos mostrou melhora da fração de ejeção do VE em 6% no grupo intervenção versus 1% no grupo placebo (22). O efeito foi dose-dependente em outro trial com 345 pacientes comparando dose baixa (12,5mg/dia), intermediária (25mg/dia) e alta

de carvedilol (50mg/dia), mostrando melhora de FEVE em 5%, 6% e 8% respectivamente, versus 2% do grupo placebo.

Um subestudo do CIBIS trial (bisoprolol versus placebo) demonstrou melhora consistente da FEVE, mas não do DDVE, no grupo de pacientes em uso do bisoprolol (23). O succinato de metoprolol foi avaliado no MERIT-HF, e um subestudo com ressonância magnética também demonstrou melhora da FEVE de 29% para 37% no grupo metoprolol comparado a um incremento de 32% para 33% no grupo placebo, associado a uma redução no VDFVEi de 150 para 126mL/m² versus um aumento de 156 para 158mL/m² no grupo placebo (24).

Não existem grandes ensaios clínicos que comparem IECA ou BRA com betabloqueadores, uma vez que o uso de IECA e BRA já era considerado obrigatório no tratamento da ICFEr quando os estudos envolvendo betabloqueadores começaram a ser realizados. No entanto, pequenos estudos mecanísticos sugerem maior efeito do betabloqueador em relação ao IECA no remodelamento reverso. Em 2001, 57 pacientes foram randomizados para receber carvedilol isolado ou captopril isolado e, após 3 meses, terapia combinada em ambos os grupos (25). O grupo carvedilol teve melhora na fração de ejeção em 4,5% versus 1,5% no grupo captopril, além de maior redução nos volumes sistólico e diastólico do VE. Quando em terapia combinada, o grupo captopril teve ganho adicional de fração de ejeção de 4,3% após adição do carvedilol contra 2,7% quando adicionado captopril ao grupo carvedilol, com P significativo. Outro estudo demonstrou maior remodelamento reverso utilizando terapia combinada de carvedilol e enalapril. Quando avaliados isoladamente, houve tendência a maior ganho em FEVE no grupo carvedilol quando comparado ao enalapril (26).

Por fim, uma metanálise comparando a melhora relativa da FEVE e dos diâmetros ventriculares com uso de betabloqueador com outros bloqueadores neuro-hormonais evidenciou que tanto o carvedilol, quanto o bisoprolol e o succinato de metoprolol levaram a maior mudança na FEVE e nos diâmetros sistólico e diastólico do VE comparados a IECA, BRA, INRA e espironolactona (27).

1.2 Mecanismo de ação dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca

Além da maior ação na geometria ventricular, os betabloqueadores tem propriedades fundamentais no tratamento da ICFEr. Na IC, a ativação simpática age não só através do efeito direto das catecolaminas, mas também leva a liberação de renina pela ativação do receptor beta1-adrenérgico nas células justaglomerulares (28). O aumento da renina pela ativação simpática, por sua vez, contribui para ativação do SRAA, o qual também tem papel fundamental na fisiopatologia da ICFEr. O uso de betabloqueadores, portanto, promove não apenas a inibição direta do sistema nervoso simpático, mas também uma redução secundária na ativação do SRAA, conforme demonstrado em estudos mecanísticos. Enquanto isso, os inibidores do SRAA não inibem a ativação simpática (29). Assim, os betabloqueadores compõem a única classe de drogas que age de forma abrangente no eixo neuro-hormonal da ICFEr.

A ativação simpática leva a hipertrofia dos cardiomiócitos e fibrose, além de hiperinervação simpática regional cardíaca e alterações iônicas, as quais em conjunto levam ao aumento de arritmias cardíacas atriais e ventriculares e ao aumento do risco de morte súbita (30). O uso de betabloqueadores reduz a incidência de arritmias ventriculares por atuar em todos esses mecanismos (31), enquanto os inibidores do SRAA atuam apenas na redução da hipertrofia e da fibrose.

Além de gerar arritmias, a ativação simpática traz prejuízo mesmo em ritmo sinusal, pois o aumento da frequência cardíaca (FC) tem relação com maior mortalidade. Em subanálise do estudo SHIFT, que avaliou o uso da ivabradina versus placebo em pacientes com ICFEr sintomáticos em terapia otimizada e $FC > 70$ batimentos por minuto (bpm) demonstrou que, a cada 1 bpm a mais, houve aumento de desfecho primário composto de mortalidade e hospitalização em 3%, enquanto cada 5 bpm, houve aumento de 16% neste desfecho. Os pacientes com $FC < 60$ bpm tiveram menor incidência do desfecho primário, enquanto o grupo com as maiores frequências (≥ 87 bpm) teve 2 vezes mais eventos do que os de menor FC (32). Esses achados foram independentes do uso da ivabradina, de forma que se conclui que a FC é um importante alvo no tratamento da ICFEr e o betabloqueador é a principal medicação que atua nessa variável. Em subanálise do TRED-HF (33), a frequência cardíaca nos pacientes que perderam função ventricular após suspensão do bloqueio neuro-hormonal foi significativamente mais

elevada do que a dos pacientes que mantiveram função preservada ($86,1 \pm 11,8$ bpm versus $74,7 \pm 10,4$ bpm, $p=0,002$), sugerindo que pacientes que tem aumento da frequência cardíaca podem ter maior risco de perder função ventricular.

1.3 Seguimento dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada

Diante da recuperação clínica, ecocardiográfica e de biomarcadores, a necessidade de manter a terapia otimizada indefinidamente é incerta. Pequenos estudos em humanos com populações heterogêneas trouxeram resultados controversos. Em um estudo retrospectivo envolvendo 42 pacientes com miocardiopatia dilatada, 7 suspenderam o tratamento medicamentoso, dos quais 5 apresentaram recorrência da disfunção ventricular após 32 meses, enquanto outros 3 pacientes apresentaram desfecho semelhante mesmo mantendo as medicações (34). Em outro estudo com 22 pacientes com miocardiopatia periparto e fração de ejeção recuperada, 10 suspenderam IECA ou betabloqueador e 5 suspenderam ambas as medicações. Não houve recorrência da disfunção ventricular em 29 meses em nenhuma paciente (35).

Para tentar responder esse questionamento, foi publicado o TRED-HF em 2019, estudo que randomizou 25 pacientes para suspensão sequencial da espironolactona, betabloqueador e IECA ou BRA, enquanto outros 26 pacientes foram mantidos tratamento habitual com proposta de avaliar recorrência de disfunção ventricular (36). Dos 25 pacientes do grupo intervenção, 11 (44%) apresentaram recorrência da disfunção ventricular, embora não tenha havido hospitalizações ou mortes associadas à intervenção do estudo. Em contrapartida, dos 26 pacientes que mantiveram o tratamento, nenhum apresentou recorrência de disfunção ventricular. Em uma segunda fase do estudo, 25 dos 26 pacientes do grupo controle foram submetidos à suspensão das medicações, e desses, 9 recorreram disfunção ventricular após um período de 6 meses.

Um segundo estudo randomizado, o STOP-CRT, avaliou diferentes estratégias medicamentosas em 80 pacientes com ICFe após implante de TRC (37). Diferente do TRED-HD, esse estudo encontrou uma taxa de aumento do volume diastólico do VE em 2 anos de 7,5% semelhante em 4 grupos: um que manteve todo tratamento medicamentoso, outro que teve inibidores do RAAS suspensos, outro que teve

betabloqueador suspenso e por um grupo com suspensão tanto de betabloqueadores quanto de inibidores do SRAA. Os resultados de ambos os estudos não permitem definir a melhor estratégia medicamentosa para pacientes com ICFEm, ressaltando a necessidade de novos estudos sobre o tema.

1.4 Racional do estudo

Os pacientes com ICFEr frequentemente apresentam comorbidades associadas. Dados do Registro BREATHE (38) indicam que 70,8% dos pacientes possuem hipertensão arterial, 34% têm diabetes mellitus, 13,5% apresentam depressão, e 24,1% sofrem de doença renal crônica. Essas condições exigem o uso concomitante de múltiplos medicamentos, resultando em prescrições extensas que podem comprometer a aderência ao tratamento (39) e a qualidade de vida (40).

Neste contexto, considerando que os pacientes com remodelamento reverso ainda apresentam alterações moleculares e bioquímicas, é plausível que uma terapia medicamentosa contínua seja necessária para prevenir a recorrência da disfunção ventricular. No entanto, ainda não é estabelecido se é necessário manter todas as classes medicamentosas ou se é mais apropriado priorizar aquelas com maior abrangência na fisiopatologia da ICFEr. Dado o papel central dos betabloqueadores no remodelamento reverso e suas diversas propriedades farmacológicas, este estudo propõe investigar a suspensão dos inibidores do SRAA e da neprilisina, mantendo apenas o betabloqueador na dose máxima tolerada em pacientes com recuperação completa da fração de ejeção. A viabilidade desta estratégia foi avaliada com foco na prevenção da recorrência da disfunção ventricular.

2. Hipótese do estudo

O carvedilol como monoterapia é uma estratégia medicamentosa viável para prevenir a recidiva de disfunção ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada.

3. Objetivos

3.1 Primário

- Avaliar o efeito na função ventricular da suspensão sequencial dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou inibidores da neprilisina e manutenção de carvedilol em pacientes com ICFeM, através de ecocardiograma bidimensional transtorácico e NT-proBNP, comparado a manutenção do tratamento otimizado da insuficiência cardíaca.

3.2 Secundários

- Avaliar a capacidade funcional com análises subjetivas e objetivas, como questionário de qualidade de vida e teste de caminhada de 6 minutos (TC6M)
- Avaliar o comportamento clínico dos pacientes
- Avaliar incidência de hospitalizações e mortalidade
- Avaliar influência da intervenção na aderência medicamentosa

4. Desfechos

4.1 Primário

- Recidiva da disfunção ventricular em 24 semanas por um ou mais dos critérios abaixo:
 - Queda absoluta da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em mais de 10% para valor final menor de 50% pelo ecocardiograma transtorácico;
 - Aumento no volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado em 10% ou mais para acima do limite superior da normalidade pelo ecocardiograma transtorácico;
 - Aumento do NT-proBNP em 100% ou mais para acima de 400pg/mL;
 - Evidência clínica de insuficiência cardíaca.

4.2 Secundários

- Mortalidade;
- Internação hospitalar não programada por IC;
- Arritmias sustentadas atriais ou ventriculares;
- Avaliação de parâmetros ecocardiográficos: tamanho e volume atrial esquerdo, diâmetros sistólico e diastólico do VE, alteração de função diastólica do VE, diâmetros do ventrículo direito, função ventricular direita, presença e graduação de insuficiências valvares, pressão sistólica da artéria pulmonar, escore de contratilidade ventricular esquerda em modelo de 17 segmentos;
- Qualidade de vida avaliada por questionário de Minnesota;
- Desempenho em teste de caminhada de 6 minutos;
- Pressão arterial e frequência cardíaca;
- Aderência medicamentosa por questionário do estudo REMADHE.

4.3 De Segurança

- Mortalidade;
- Hospitalização por insuficiência cardíaca.

4.4 Exploratórios

- Trabalho miocárdico na randomização e após 24 semanas;
- Recorrência de disfunção ventricular em 52 semanas pelos mesmos critérios do desfecho primário;
- Fração de ejeção, volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea e NT-proBNP após 52 semanas.

5. Desenho do estudo

O presente estudo é piloto, prospectivo, aberto e randomizado. Os pacientes foram selecionados, randomizados e alocados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP, e atendidos e acompanhados neste serviço por uma equipe de cardiologistas, responsável por suspender gradualmente as medicações propostas. Foram selecionados pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$) e atualmente com fração de ejeção $\geq 50\%$, NT-proBNP < 250 pg/mL e ausência de sintomas de insuficiência cardíaca. Os pacientes selecionados para o estudo foram avaliados em relação à dose diária de carvedilol. Caso a dose fosse inferior a 50 mg/dia e a frequência cardíaca superior a 60 bpm, os participantes eram submetidos a uma fase de run-in para otimização do carvedilol até a dose máxima tolerada, com reavaliação e ajuste da dose a cada duas semanas. Após essa fase, os pacientes eram randomizados para o grupo de intervenção (suspensão das demais medicações, mantendo o carvedilol) ou para o grupo de manutenção da terapia otimizada.

Os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa, exames que seriam submetidos e o tipo de tratamento que iriam receber e receberam um termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pela comissão de ética.

5.1 Tipo de Estudo: piloto, prospectivo, aberto, randomizado;

5.2 Duração: 24 meses;

5.3 Centros Envolvidos: Instituto do Coração do HCFMUSP;

5.4 População Envolvida: pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca com fração de ejeção $\leq 40\%$ e recuperação para fração de ejeção para $\geq 50\%$, com NT-proBNP < 250 pg/mL e ausência de sintomas de insuficiência cardíaca.

5.5 Avaliação do Paciente: Os pacientes selecionados para participar do estudo foram submetidos a:

- Avaliação clínica com aferição de pressão arterial, frequência cardíaca e exame físico direcionado para sinais de congestão;
- Ecocardiograma bidimensional com Doppler;

- Coleta de NT-proBNP;
- Teste de caminhada de 6 minutos;
- Questionário de qualidade de vida (*Minnesota Living with Heart Failure*);
- Questionário de aderência medicamentosa utilizado no estudo REMADHE.

6. Metodologia do estudo

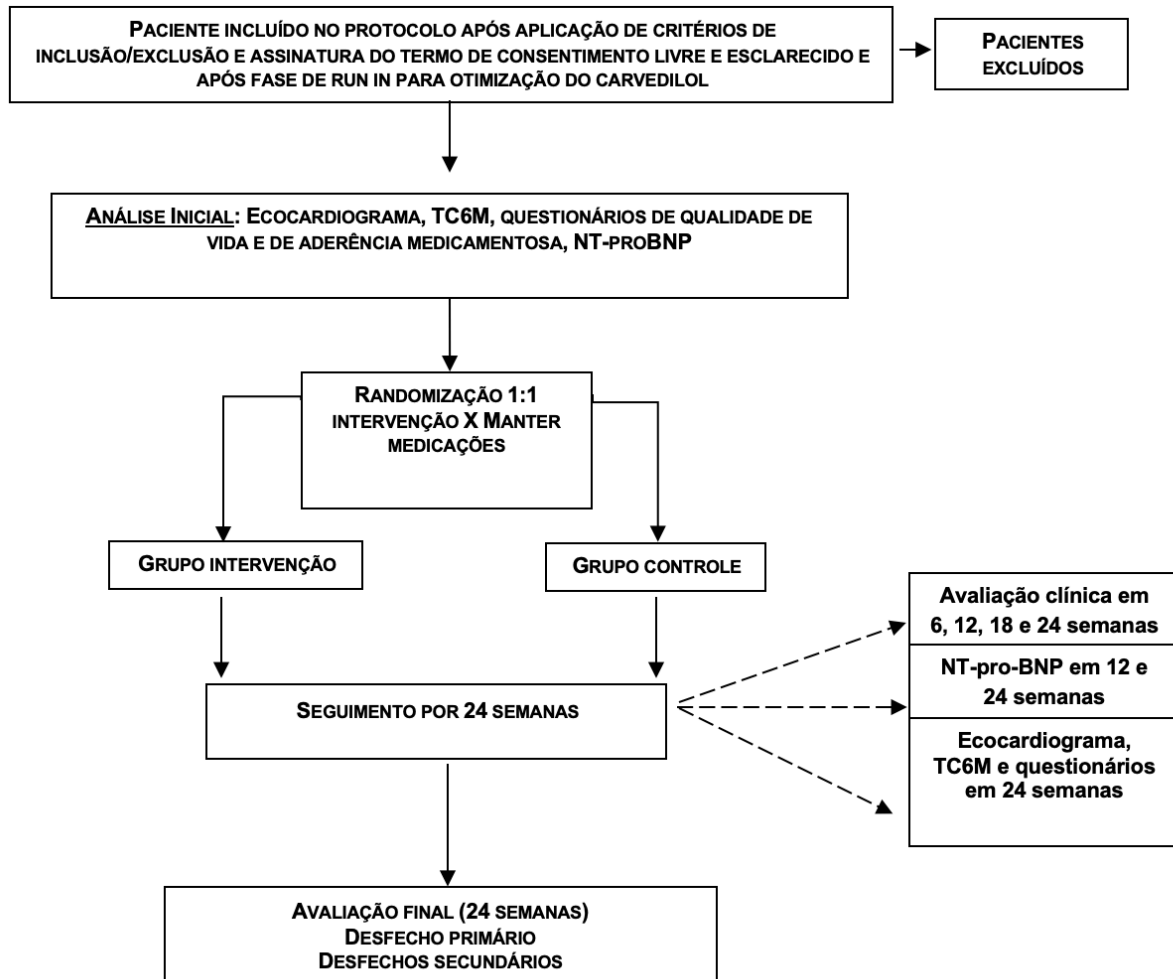
6.1 Obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), randomização e alocação

Pacientes que cumpriram os critérios de inclusão, que não preencheram os critérios de exclusão e que concordaram em participar do estudo, após exposição oral, discussão e esclarecimento de dúvidas foram orientados a assinar o TCLE (Anexo I).

Este documento foi rubricado em todas as páginas, assinado e datado em duas vias originais, tanto pelo participante da pesquisa e/ou testemunha imparcial e/ou responsável legal assim como pelo responsável da obtenção do seu consentimento. Uma via foi entregue ao participante da pesquisa e a outra permanece em arquivo, junto ao investigador.

Após a assinatura, os pacientes foram submetidos ao exame clínico, teste de caminhada de 6 minutos, ecocardiograma transtorácico, questionários de qualidade de vida e aderência medicamentosa, tiveram amostras de sangue colhidos e foram randomizados se ausência de critérios de exclusão (Figura 1). A randomização por meio de sorteio aleatório independente, com escala gerada pelo aplicativo de coleta de dados *RedCap* (<https://redcap.hc.fm.usp.br/>).

Figura 1. Fluxograma do estudo



6.2 Intervenção

Grupo intervenção – os pacientes alocados no grupo intervenção tiveram medicações retiradas de forma sequencial. Em primeira avaliação, era suspensa espironolactona se dose $\leq 50\text{mg}/\text{dia}$ e furosemida se $\leq 40\text{mg}/\text{dia}$; se dose maior do que o citado, seria reduzida a dose diária em 50% e, após duas semanas, suspensa a medicação. Em segunda avaliação, era reduzida 50% da dose do IECA/BRA/INRA a cada duas semanas, com suspensão quando dose for igual a 25% da dose alvo para cada medicação. A partir desse momento, pacientes eram seguidos inicialmente por 24 semanas.

O uso de iSGLT2 não era rotineiro no momento da elaboração do estudo, de forma que essa medicação não foi citada no protocolo inicial. No decorrer do estudo, houve

necessidade de acrescentar essa medicação no protocolo, de forma que se houvesse algum paciente em uso de iSGLT2, a medicação seria suspensa em conjunto com os diuréticos na primeira consulta após randomização para grupo intervenção.

Grupo controle - os pacientes alocados no grupo controle mantiveram o tratamento em uso na randomização e foram seguidos inicialmente por 24 semanas.

6.3 Critérios de Inclusão

- pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca com fração de ejeção $\leq 40\%$ e recuperação para fração de ejeção para $\geq 50\%$;
- Ausência de sintomas relacionados a insuficiência cardíaca;
- Em uso atual de carvedilol e IECA/BRA/INRA com ou sem espironolactona ou furosemida;
- Frequência cardíaca entre 50 e 60bpm ou dose diária de carvedilol de pelo menos 50mg/dia ou dose máxima tolerada após fase de *run in*;
- NT-proBNP $< 250\text{pg/mL}$;
- Idade maior ou igual a 18 anos.

6.4 Critérios de Exclusão

- Miocardiopatia isquêmica;
- Miocardiopatia hipertensiva: documentação em prontuário de hipertensão arterial sistêmica estágio III pela Diretriz Brasileira de Hipertensão ou atualmente com pressão arterial $> 160 \times 90\text{mmHg}$;
- Miocardiopatia chagásica;
- Miocardiopatia valvar;
- Doença infiltrativa miocárdica;
- Doença renal crônica (DRC) com clearance de creatinina (ClCr) $< 30\text{mL/min/1,73m}^2$;
- Participação em outro estudo;
- Indicação formal de uso de IECA ou BRA:
 - Concomitância de diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS);

- Nefropatia diabética;
- Outras nefropatias com proteinúria e indicação de IECA/BRA.

6.5 Variáveis avaliadas

As variáveis clínicas frequência cardíaca e pressão arterial foram avaliadas no baseline e após 6, 12, 18 e 24 semanas. A variável NT-proBNP foi avaliada no baseline, em 12 e em 24 semanas. As variáveis do ecocardiograma, teste de caminhada de 6 minutos, questionário de qualidade de vida e questionário de aderência medicamentosa foram avaliados no baseline e após 24 semanas (Figura 1). De forma exploratória, as variáveis clínicas, NT-proBNP e ecocardiograma transtorácico foram avaliados novamente em 52 semanas.

6.6 Terapias Concomitantes

Os pacientes tiveram suas comorbidades tratadas conforme as diretrizes assistenciais nacionais. No caso de hipertensão arterial sistêmica, caso necessário controle pressórico adicional após suspensão das medicações, era orientado associar anlodipino e/ou diurético tiazídico (hidroclorotiazida ou clortalidona) quando pressão arterial $>160 \times 100$ ou $>140 \times 90$ mmHg em pacientes de alto risco cardiovascular pelo Escore de Risco Global.

6.7 Seguimento

O tempo inicial para seguimento dos pacientes foi de 24 semanas. Após a análise do desfecho em 24 semanas demonstrando segurança da intervenção proposta em curto prazo, decidimos realizar uma análise exploratória com seguimento de 52 semanas.

7. Procedimentos

7.1 Amostras sanguíneas

As amostras sanguíneas foram coletadas para determinação de NT-proBNP. A coleta e o armazenamento foram realizados pelo laboratório do Hospital das Clínicas.

7.2 Ecocardiograma Bidimensional com Doppler

Foi realizado o estudo ecocardiográfico bidimensional e análise de fluxos cardíacos pela Dopplerecocardiografia. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal semi-lateral esquerdo e foram adquiridas imagens dos planos paraesternal eixo curto e longo, apical quatro e duas câmaras, além do subcostal de acordo com padronização da Sociedade Americana de Ecocardiografia (41,42).

A partir do plano paraesternal foram obtidas as seguintes medidas: diâmetro da aorta e do átrio esquerdo (AE), diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (DDVE e DSVE), espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE para cálculo da massa e índice de massa do VE. A partir dos planos apicais quatro e duas câmaras, foram obtidos os volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo para cálculo da FE, além das medidas do volume do AE (no final da diástole ventricular, imediatamente antes da abertura da valva mitral), ambas pelo método de Simpson.

Na análise da função segmentar, foi avaliado o escore de contratilidade ventricular esquerda em modelo de 17 segmentos. O *strain* longitudinal do VE foi obtido adquirindo as imagens apicais de 4, 3 e 2 câmaras, de forma a avaliar os segmentos miocárdicos e suas respectivas deformações, para através da média destas, ser determinada a deformação global.

A medida do ventrículo direito (VD) foi obtida a partir do plano apical quatro câmaras, paralelamente ao anel valvar tricúspide. A função ventricular direita foi determinada utilizando a *fractional area change* (FAC). O *strain* longitudinal da parede livre do VD foi analisado na posição apical de 4 câmaras modificada, de forma a visualizar melhor a parede lateral, utilizando modelo de 3 segmentos.

As valvas tiveram suas avaliações morfológicas e funcionais realizadas pelo modo bidimensional e pelo Doppler pulsado, contínuo e colorido. Os refluxos valvares foram avaliados, semiquantitativamente, em graus mínimo, discreto, moderado e importante.

No plano apical o doppler pulsado foi posicionado na borda do folheto mitral para avaliar as ondas E e A, o tempo de desaceleração, e a variação da onda E ao longo do ciclo respiratório. O doppler tecidual foi utilizado para avaliar no ânulo mitral as velocidades de relaxamento diastólico (e') medial e lateral. Outra variável obtida pela utilização dessas medidas é a relação E/e' . Baseado nessas variáveis, a função diastólica foi classificada como normal, disfunção diastólica tipo I (padrão de alteração do relaxamento), tipo II (padrão pseudonormal), tipo III (padrão restritivo).

Os ecocardiogramas foram avaliados por dois ecocardiografistas com experiência na área, que eram cegos para o grupo de cada paciente. A metodologia é bem estabelecida na literatura e não se espera grandes variações inter ou intra observador.

7.3 Questionário de qualidade de vida

A avaliação da qualidade de vida foi feita através do questionário de *Minnesota Living with Heart Failure*, que foi validado para a população brasileira em 2009 (43) (anexo II).

7.4 Questionário de aderência ao tratamento

A avaliação de aderência ao tratamento de IC foi realizada de acordo com o protocolo do estudo REMADHE (Repetitive Education and Monitoring For Adherence for Heart Failure) (44), apresentado no anexo III, validado em pacientes com insuficiência cardíaca no Brasil. O score varia de 0 a 26 pontos, e um score de 18 ou mais pontos indica nível adequado de adesão tanto medicamentosa quanto não medicamentosa.

7.5 Teste de Caminhada de 6 minutos

O Teste de caminhada de 6 minutos foi realizado em ambiente fechado, em um corredor plano, reto e com superfície dura, no setor de Pesquisa do Instituto do Coração do HCFMUSP. O percurso tem 30m de comprimento e marcações feitas a cada 1m. Os materiais utilizados na avaliação foram um cronômetro, uma cadeira, planilha para anotação dos dados, esfigmomanômetro, oxímetro de pulso, fonte de oxigênio e desfibrilador elétrico.

8. Cálculo da amostra

O estudo atual se trata de um projeto piloto, de forma que não é possível um cálculo preciso de número mínimo de pacientes para o estudo. No entanto, em levantamento na literatura, um ensaio clínico randomizado avaliando a retirada de todos os medicamentos para IC e com desfecho semelhante ao presente estudo encontrou resultados com significância estatística com 51 pacientes (36). Outro trabalho retrospectivo também avaliando repercussão de retirada do bloqueio neuro-hormonal na IC mostrou resultados significativos com 42 pacientes (34). Dessa forma, estimamos uma amostra de 60 pacientes considerando possível perda de seguimento de até 10%.

9. Análise estatística

Para a análise estatística, utilizou-se o software *Stata 18*. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk. O objetivo principal foi comparar os resultados entre o grupo intervenção e o grupo controle. Para as variáveis categóricas, empregou-se o teste do Qui-quadrado, enquanto para as variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes. Para avaliar a sobrevida e evolução temporal do desfecho primário, foi obtida uma curva de Kaplan-Meier. O cálculo do valor de p para a comparação das curvas foi realizado através do teste log-rank. Todas as análises foram realizadas com um nível de significância de 5%.

Para análise do desfecho primário, foram considerados todos os pacientes randomizados (*intention-to-treat*). No entanto, para os desfechos secundários e exploratórios, foram considerados os indivíduos que completaram seguimento.

10. Armazenamento, proteção e monitoramento de dados do estudo

O plano de gestão e gerenciamento de dados foi realizado utilizando a plataforma Research Electronic Data Capture (REDCap) para captura e armazenamento eletrônico de dados, condição fundamental para garantir a qualidade e segurança e repositório da informação. Após verificar a exatidão e integridade, os dados eletrônicos foram armazenados nos computadores do coordenador do projeto e do gerenciador de dados. Este sistema de informação permitiu a auditoria de todo o processo de coleta de dados, manter o histórico de modificações dos dados coletados e um relatório completo de todas as ações de cada usuário. O pesquisador responsável pela gestão e auditoria dos dados representa um ponto fundamental para assegurar a confiabilidade e segurança dos dados obtidos. Adicionalmente, todos os arquivos do banco de dados foram protegidos por senha e somente a equipe do estudo teve acesso aos computadores da equipe ou o disco rígido.

11. Comitê de segurança e avaliação de desfechos

Um Comitê de Segurança institucional, independente e velado em relação ao tratamento realizado foi instituído com objetivo de avaliar e julgar todos os óbitos e eventos adversos cardiovasculares não-fatais submetidos pelos investigadores como possíveis desfechos de segurança. O Comitê de Segurança utilizaria critérios previamente publicados para essa finalidade - *Cardiovascular and Stroke Endpoint Definition for Clinical Trials* (45) para avaliação e julgamento desses eventos possíveis.

O tratamento completo para insuficiência cardíaca foi reiniciado antes do término das 24 semanas de seguimento se o paciente preenchesse critério do desfecho primário. Se algum paciente apresentasse evento adverso que não fosse desfecho primário, seria discutido individualmente o retorno ou não das medicações.

12. Razões para descontinuação do Estudo

A ocorrência de eventos adversos graves direta ou indiretamente relacionados ou possivelmente relacionados com a retirada dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou inibidor de neprilisina durante o período do estudo, ou seja, eventos não pretendidos que poderiam vir a resultar em óbito, evento adverso potencialmente fatal, incapacidade, invalidez persistente ou significativa, que exigisse ou prolongasse internação hospitalar seriam considerados para descontinuação do estudo e suspensão do recrutamento.

Todos esses eventos seriam avaliados e julgados pelo comitê de segurança. Nestas condições, os pacientes já inseridos no estudo teriam toda assistência médica necessária dentro da Instituição.

13. Considerações Normativas

Este ensaio foi submetido e aprovado pelo Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e cadastrado na Plataforma Brasil (CAAE 51865621.7.0000.0068).

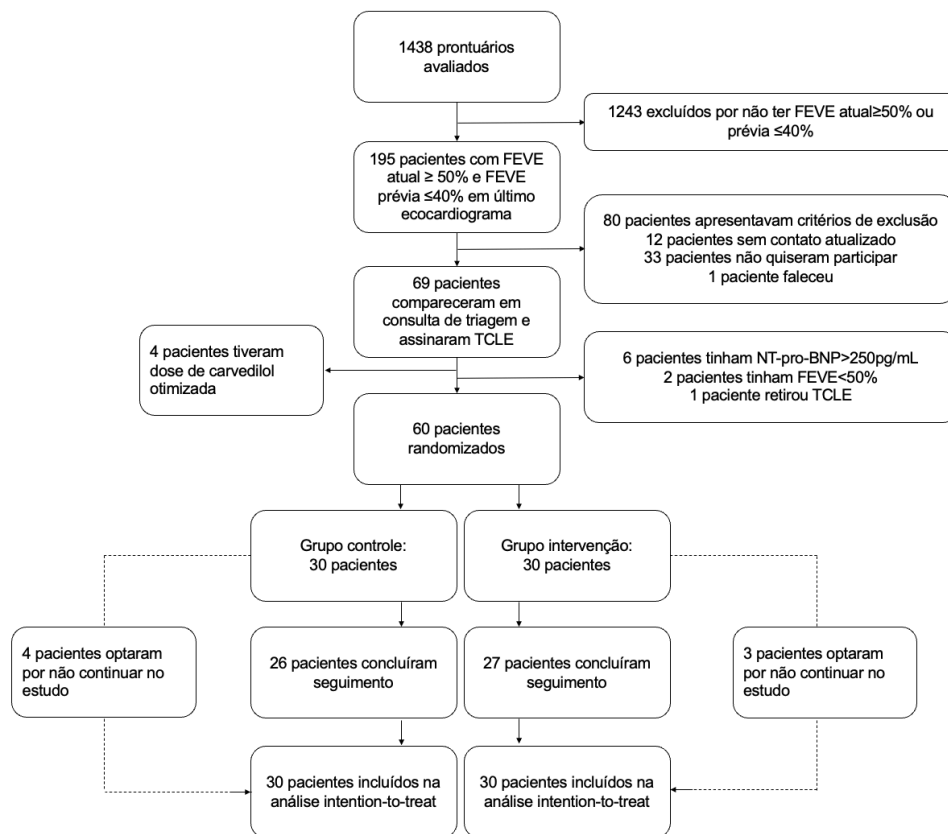
Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque e suas versões, Guia de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização e as resoluções brasileiras aplicáveis, Resolução 466/12.

14. Resultados

14.1 Recrutamento dos participantes

Os pacientes foram selecionados inicialmente através da análise de prontuários do Instituto do Coração (Figura 2).

Figura 2. *Flowchart*



FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram avaliados 1438 prontuários selecionados através do setor de informática, utilizando como critério de inclusão a presença de dois ecocardiogramas, sendo um com FEVE $\leq 40\%$ e outro com FEVE de 50% ou mais. Após análise de prontuário, foram encontrados 195 pacientes com FEVE prévia $\leq 40\%$ e atual $\geq 50\%$ de etiologia não isquêmica e não chagásica para avaliação. Destes, 135 pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos:

- 80 pacientes apresentavam critérios de exclusão pelos dados do prontuário:
 - Participavam de outro protocolo: 4 pacientes

- Não utilizavam betabloqueador e/ou IECA/BRA/INRA: 9 pacientes
- Perderam função ventricular por ecocardiograma externo: 2 pacientes
- Etiologia da IC: hipertensiva 18, valvar: 2 infiltrativa 1 pacientes
- DRC com *clearance* de creatinina <30 ou proteinúria: 12 pacientes
- HAS e DM: 13 pacientes
- BNP elevado: 14 pacientes
- Taquicardiomiopatia com recorrência de taquiarritmia: 2 pacientes
- Usavam outro betabloqueador: 3 pacientes
- Tentamos contato com 46 pacientes para agendar consulta de triagem, porém:
 - Não foi possível contato: 12 pacientes
 - Paciente faleceu: 1 paciente
 - Paciente não quis participar: 33 pacientes
- Nove pacientes tiveram consulta e exames para inclusão, mas foram excluídos por aumento de NT-proBNP e/ou FEVE<50%:
 - NT-proBNP>250pg/mL: 6 pacientes
 - FEVE<50%: 2 pacientes
 - Retirou termo de consentimento: 1 paciente

Por fim, foram randomizados 60 pacientes de 20 de maio de 2022 a 10 de fevereiro de 2023, sendo 30 para grupo controle e 30 para intervenção. Destes, 53 completaram seguimento, enquanto 4 pacientes do grupo controle e 3 pacientes do grupo intervenção não retornaram para avaliações subsequentes após a randomização, configurando perda de seguimento. Esses 7 pacientes têm status vital conhecido e continuam seguimento ambulatorial no Instituto do Coração.

14.2 Perfil demográfico

As características dos participantes do estudo estão detalhadas na Tabela 1, sem diferenças entre os grupos. A idade mediana da população foi 55 anos (IQR 48-64, $p=0,19$), com homens representando 53,3% da amostra ($p=0,6$). A etiologia mais frequente de IC foi a miocardiopatia dilatada idiopática, correspondendo a 58,3% dos casos ($p=0,39$). Os pacientes apresentavam FEVE mediana na randomização 59% (IQR 54-63, $p=0,5$) e NT-proBNP mediano na randomização foi

83,5pg/mL (IQR 39,5-136,8, $p=0,66$). O tempo mediano do diagnóstico de ICFEr foi 5,5 anos (IQR 5-10,3, $p=0,61$) e o tempo mediano desde a recuperação ventricular foi 3 anos (IQR 1,4-5 anos, $p=0,87$).

Os pacientes estavam em uso de carvedilol na dose mediana 50mg/dia, 63,3% estava em uso de enalapril, 36,7% em uso de losartana, 70% em uso de espironolactona, 1,7% em uso de iSGLT2 e 18,3% em uso de furosemida. Nenhum paciente estava em uso de INRA. A frequência cardíaca média foi maior no grupo intervenção apesar de doses semelhantes de carvedilol (75bpm versus 69bpm, $p=0,02$).

Tabela 1 – Características basais da população estudada de acordo com grupo randomizado

Características	Controle (30)	Intervenção (30)	Valor de p
Idade (anos)	56 (47-69)	54 (48-59)	0,19
Sexo masculino n(%)	15 (50 %)	17 (56,7 %)	0,6
Raça			0,32
Asiático	2 (6,7%)	2 (6,7%)	
Branco	1 (3,3%)	3 (10%)	
Negro	4 (13,3%)	7 (23,3%)	
Pardo	23 (76,7%)	17 (56,7%)	
Hipertensão n(%)	19 (63,3%)	14 (46,7%)	0,19
Diabetes n(%)	2 (6,7%)	3 (10%)	0,64
Tabagismo n(%)	6 (20%)	5 (16,7%)	0,73
Etilismo n(%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0,55
Obesidade n(%)	8 (26,7%)	7 (23,3%)	0,68
Etiologia da IC n(%)			0,39
Dilatada idiopática	17 (56,7%)	18 (60%)	
Miocardite prévia	2 (6,7%)	4 (13,3%)	
Periparto	2 (6,7%)	2 (6,7%)	
Alcoólico	3 (10%)	3 (10%)	
Familiar	2 (6,7%)	1 (3,3%)	
Outros	4 (13,3%)	2 (6,7%)	
Tempo entre diagnóstico de IC e inclusão no estudo (anos)	6,5 (5-10)	5 (5-10,5)	0,61
Tempo entre recuperação da FEVE e inclusão no estudo (anos)	3 (1,3-5)	3 (1,6-4,8)	0,87

Continuação Tabela 1

Características	Controle (30)	Intervenção (30)	Valor de p
FEVE no diagnóstico n(%)	33 (24-36)	30 (25-35)	0,89
DDVE no diagnóstico (mm)	61 (56-65)	60 (55-65)	0,61
Bloqueio de ramo esquerdo n(%)	6 (20%)	4 (13,3%)	0,86
Ressonância cardíaca (n%)	15 (50%)	18 (60%)	0,44
Realce tardio na ressonância n(%)	6 (40%)	7 (38,9%)	0,94
Terapia de ressincronização	3 (10%)	0 (0%)	0,08
Cardiodesfibrilador implantável	3 (10%)	1 (3,3%)	0,3
NT-ProBNP na randomização (pg/mL)	95 (44-143)	77 (33-137)	0,66
Frequência cardíaca (bpm)	69 (64-74)	76 (68-82)	0,02
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128 (117-134)	129 (117-135)	0,52
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80 (70-84)	79 (74-87)	0,65
Pontuação no questionário REMADHE	36,5 (30-44)	34,5 (27-40)	0,1
Pontuação no questionário Minnesota	10,5 (7-17)	12 (4-17)	0,74
Distância percorrida no TC6M (metros)	500 (432-541)	479 (432-527)	0,81
Medicações em uso			
IECA (enalapril) n(%)	15 (50%)	23 (77%)	0,032
BRA (losartana) n(%)	15 (50%)	7 (23%)	0,032
Betabloqueador (Carvedilol) n(%)	30 (100%)	30 (100%)	..
Antagonista mineralocorticoide (espironolactona) n(%)	20 (66,7%)	22 (73,3%)	0,57
Furosemida n(%)	6 (20%)	5 (16,7%)	0,74
Inibidores da SGLT2 n(%)	1 (3,3%)	0 (0%)	0,15
Número de medicações			
1-4	11 (36,7%)	13 (43,3%)	0,76
5-8	17 (56,7%)	14 (46,7%)	
9-11	2 (6,7%)	3 (10%)	
Dose de Enalapril (mg/dia)	40 (17,5-40)	40 (20-40)	0,64
Dose de Losartana (mg/dia)	100 (50-100)	100 (100-100)	0,81
Dose de Furosemida (mg/dia)	40 (35-40)	40 (30-60)	0,88
Dose de Carvedilol (mg/dia)	50 (50-50)	50 (50-100)	0,32
Dose de espironolactona (mg/dia)	25 (25-25)	25 (25-25)	0,68
Dose da dapagliflozina (mg/dia)	10 (10-10)	0 (0-0)	..

Os dados são apresentados como números de pacientes (%) ou como medianas (IQR). Bpm: batimentos por minuto; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina II; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos.

14.3 Características ecocardiográficas

Os achados ecocardiográficos na randomização também foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2). A FEVE e VDFVEi medianos foram normais em ambos os grupos, mas o *strain* longitudinal global do VE mediano foi -15,3 (IQR 14-18, $p=0,98$), discretamente reduzido.

Tabela 2 – Características ecocardiográficas basais de acordo com randomização

Características	Controle (30)	Intervenção (30)	Valor de p
Diâmetro do AE (mm)	37 (35-42)	36 (33-38)	0,09
Volume do AE indexado (mL/m ²)	31 (27-35)	33 (24-36)	0,35
DDVE (mm)	50,5 (44-56)	50 (47-54)	0,93
DSVE (mm)	34 (30-38)	34 (32-38)	0,81
Índice de massa do VE (g/m ²)	91 (75-111)	91 (77-106)	0,74
Septo interventricular (mm)	10 (9-10,3)	10 (9-11)	0,77
Parede posterior do VE (mm)	9 (8-10)	9 (8-10)	0,83
Espessura relativa da parede	0,36 (0,33-0,4)	0,36 (0,32-0,40)	0,67
VDFVE indexado (mL/m ²)	63 (52-70)	61 (54-67)	0,47
VSFVE indexado (mL/m ²)	27 (20-33)	26 (21-31)	0,57
FEVE (%)	59 (54-64)	57 (54-62)	0,50
TAPSE (mm)	20,5 (19-23)	22 (19-24)	0,72
FAC (%)	45 (42-48)	45 (42-48)	0,4
S' do VD (m/s)	0,11 (0,11-0,14)	0,12 (0,11-0,14)	0,45
Remodelamento concêntrico do VE	3 (10%)	3 (10%)	1,0
Hipertrofia excêntrica do VE			
Grau 1	2 (6,7%)	3 (10%)	0,64
Grau 2	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0,55
Grau 3	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1,0
Hipertrofia concêntrica do VE			
Grau 1	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1,0
Grau 2	1 (3,3%)	0 (0%)	0,31
Grau 3	0 (0%)	0 (0%)	
Onda E (m/s)	0,58 (0,49-0,69)	0,61 (0,5-0,65)	0,57
Onda A (m/s)	0,61 (0,55-0,75)	0,63 (0,48-0,76)	0,99
E/A	1 (0,73-1,27)	0,95 (0,73-1,21)	0,68
E' septal m/s	0,07 (0,06-0,09)	0,07 (0,06-0,08)	0,63
E' lateral m/s	0,09 (0,07-0,13)	0,09 (0,07-0,1)	0,43
Relação E/E'	7,5 (5,7-9,3)	7,7 (6,2-9,4)	0,76

Continuação Tabela 2

Características		Controle (30)	Intervenção (30)	Valor de p
Disfunção	Indeterminada	0 (0%)	2 (6,7%)	0,14
diastólica	Grau 1	10 (33,3%)	8 (26,7%)	0,63
	Grau 2	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0,98
	Grau 3	0 (0%)	0 (0%)	
GLS da parede livre do VD (-%)		22 (20-23,8)	23 (21-25)	0,35
GLS da parede livre do VE (-%)		15,6 (14-18)	15,3 (14,1-18)	0,98

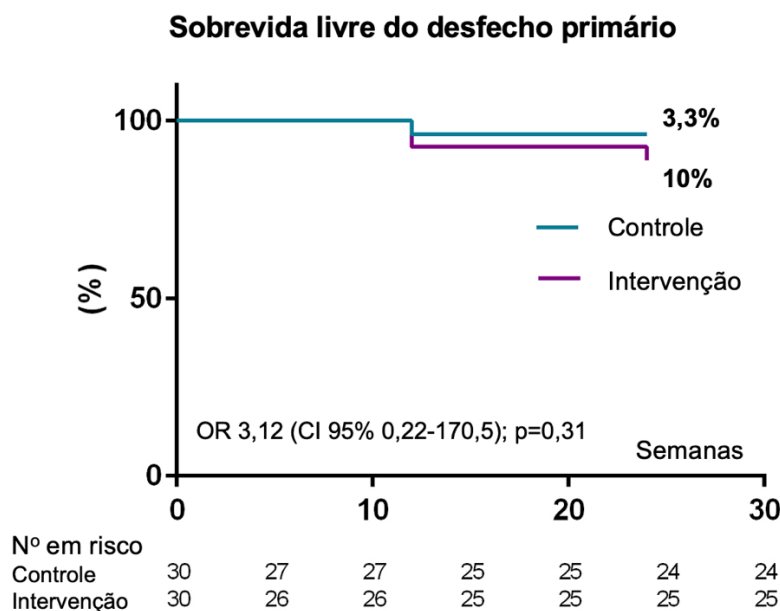
Os dados são apresentados como números de pacientes (%) ou como medianas (IQR). AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FAC: *fractional area change* (variação da área do ventrículo direito); GLS: *global longitudinal strain*; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

14.4 Desfechos

14.4.1 Desfecho primário

Conforme descrito acima, 53 pacientes completaram o seguimento no estudo, mas a análise do desfecho primário foi realizada considerando os 60 pacientes randomizados. O desfecho primário ocorreu em 3,3% dos pacientes do grupo controle e 10% dos pacientes no grupo intervenção ($p=0,32$, Figura 3).

Figura 3. Curva de Kaplan Meier do desfecho primário



Separando os componentes do desfecho primário (Tabela 3), o aumento de NT-proBNP ocorreu em 3,3% dos pacientes do grupo controle e 10% dos pacientes do grupo intervenção (p=0,32). Um único paciente (3,3%) do grupo intervenção teve além do aumento do NT-proBNP, aumento também do VDFVEi acima de 10%, achado que não ocorreu no grupo controle (p=0,32). Nenhum paciente dos dois grupos apresentou queda da FEVE ou sintomas de IC.

Tabela 3 – Desfecho primário

	Controle (30)	Intervenção (30)	Valor de p	OR (IC 95%)
Desfecho primário	1 (3,3%)	3 (10%)	0,32	3,12 (0,22-170,5)
Aumento em NT-proBNP*	1 (3,3%)	3 (10%)	0,32	3,12 (0,22-170,5)
Aumento do VDFVEi#	0 (0%)	1 (3,3%)	0,32	..
Redução da FEVE&	0 (0%)	0 (0%)		..
Evidência clínica de IC	0 (0%)	0 (0%)		..

Os dados são apresentados como números de pacientes (%).

* 100% de aumento no NT-proBNP para maior que 400pg/mL.

Aumento no VDFVEi maior que 10% para acima do limite superior da normalidade.

& Redução em FEVE maior que 10% para menos de 50%.

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVEi: volume diastólico final do VE indexado pela superfície corpórea.

O aumento do NT-proBNP ocorreu na visita de 12 semanas em 75% pacientes que apresentaram desfecho primário. O ecocardiograma foi realizado nesses casos logo após identificação do aumento do NT-proBNP, na visita de 12 semanas, bem como o TC6M e os questionários Minnesota e REMADHE.

14.4.2 Desfechos secundários

Os desfechos secundários em 24 semanas estão apresentados na Tabela 4. Não houve episódios de arritmias sustentadas atriais ou ventriculares, hospitalizações por IC ou mortes.

Tabela 4 – Desfechos secundários

Desfechos secundários	Controle (26)	Intervenção (27)	Valor de p
Mortalidade	0 (0%)	0 (0%)	
Hospitalização por insuficiência cardíaca	0 (0%)	0 (0%)	
Arritmias ventriculares ou supraventriculares sustentadas	0 (0%)	0 (0%)	
NT-proBNP (pg/mL)	92 (50-126)	107 (65-196)	0,38
Diâmetro do AE (mm)	38 (35-41)	37 (34-40)	0,37
Volume do AE indexado (mL/m ²)	31 (28-35)	31 (27-34)	0,41
DDFVE (mm)	50 (46-53)	51 (47-55)	0,24
DSFVE (mm)	35 (31-39)	37 (33-41)	0,34
VDFVEi (mL/m ²)	60 (49-68)	58 (47-64)	0,43
VSFVEi (mL/m ²)	24 (20-32)	23 (20-31)	0,58
FEVE (%)	58 (56-61)	57 (52-61)	0,55
Disfunção diastólica n(%)	6 (23%)	7 (26%)	0,86
FAC (%)	42 (40-45)	42 (38-50)	0,57
TAPSE (mm)	19 (18-22,5)	19 (18-21)	0,86
S'do VD (m/s)	0,11 (0,1-0,12)	0,12 (0,11-0,13)	0,56
SLG do VE (-%)	15,4 (13,9-17,1)	13,7 (11,9-16,2)	0,02
Strain da parede livre do VD (-%)	20 (18-22)	20 (17,3-22,5)	0,87
Variação no questionário Minnesota	0,5 (-2-6)	-1 (-6-2)	0,04
Living with Heart Failure			
Variação no questionário REMADHE	1 (-7-4)	1 (-4-7)	0,32
Variação no TC6M (metros)	11 (-15-33)	-3 (-26-36)	0,48
Variação na FC (bpm)	0 (-4-3)	-1 (-7-4)	0,54
Variação na PAS (mmHg)	-1 (-10-3)	4 (-7-23)	0,38
Variação na PAD (mmHg)	-3 (-6-8)	7 (2-14)	0,13

Dados apresentados como número de pacientes (%) ou medianas (IQR).

AE: átrio esquerdo; bpm: batimentos por minuto; DDFVE: diâmetro diastólico final do VE; DSFVE: diâmetro sistólico final do VE; FAC: *fractional area change*; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; SLG: *strain longitudinal global*; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; VD: ventrículo direito; VDFVEi: volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea; VE: ventrículo esquerdo VSFVEi: volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea.

O NT-proBNP mediano foi numericamente maior no grupo intervenção (107pg/mL versus 92pg/mL), porém sem diferença estatística (p=0,38, Figura 4). Os parâmetros ecocardiográficos avaliados foram semelhantes, incluindo FEVE

($p=0,55$, Figura 5) e o VDFVEi ($p=0,4$, Tabela 4). No entanto o strain longitudinal do VE foi estatisticamente menor no grupo intervenção ($p=0,02$, Figura 6).

Não houve diferença entre os grupos na variação do TC6M e no questionário REMADHE (Tabela 4), e houve redução estatisticamente significativa na pontuação do questionário de qualidade de vida, mas com valor numericamente sem relevância clínica, considerando que o questionário varia de 0 a 105 pontos e a variação no grupo intervenção foi de -1 ponto (IQR -6-2). A frequência cardíaca também teve mínima variação em ambos os grupos ($p=0,54$). As pressões arteriais sistólica e diastólica aumentaram numericamente no grupo intervenção, mas sem diferença estatística em relação ao grupo controle ($p=0,38$ para PAS e $p=0,13$ para PAD).

Figura 4. Valores de NT-proBNP conforme randomização

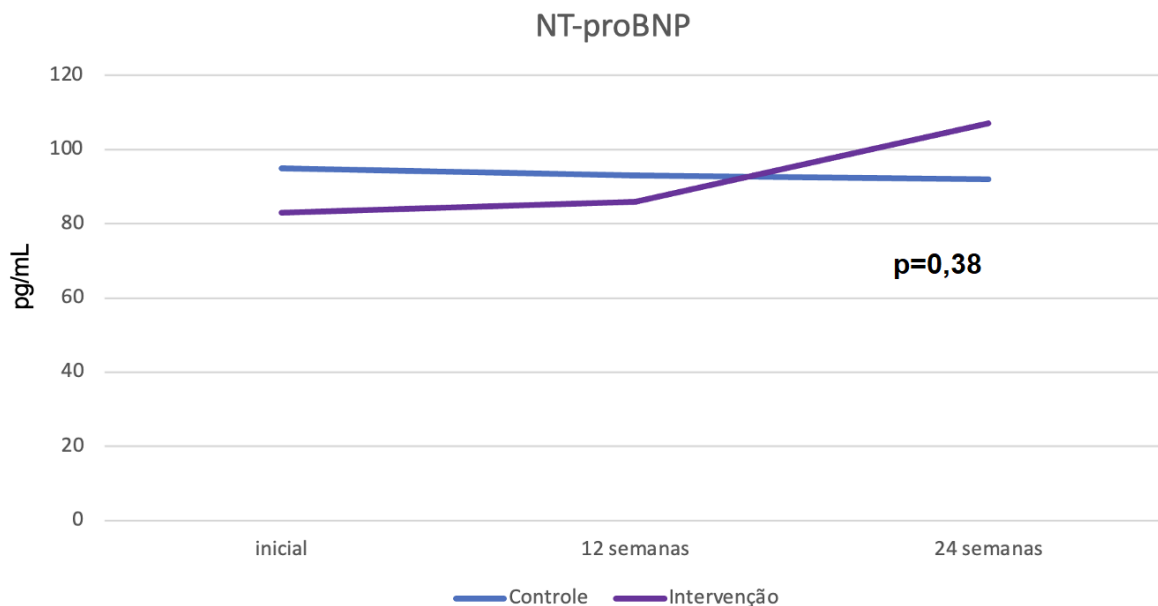
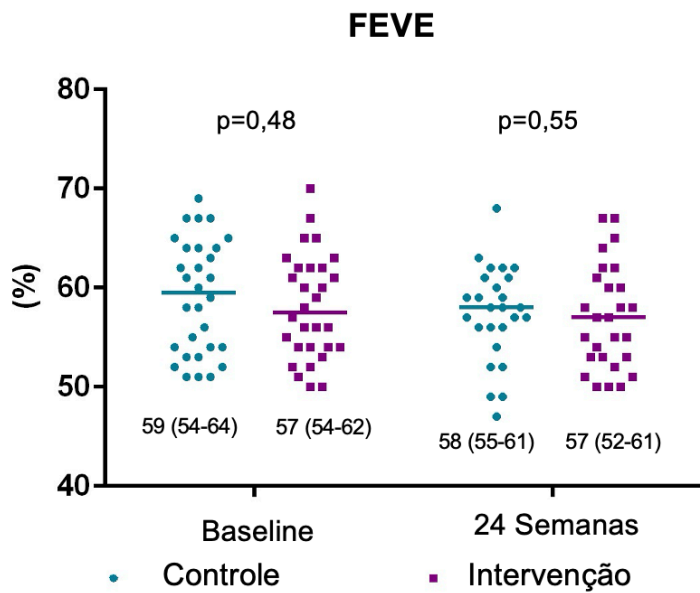
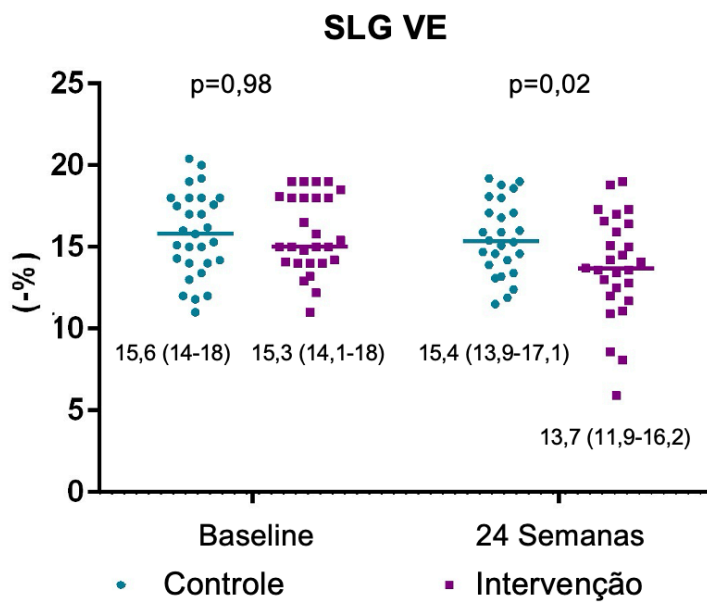


Figura 5. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 24 semanas conforme randomização



FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Figura 6. Strain Longitudinal Global do ventrículo esquerdo em 24 semanas conforme randomização



SLG VE: Strain longitudinal global do ventrículo esquerdo.

14.4.3 Desfechos exploratórios

Considerando a redução do strain longitudinal global do VE e o aumento da pressão arterial sistêmica no grupo intervenção, foi avaliado de forma exploratória o trabalho miocárdico em ambos os grupos no baseline (Tabela 5) e após 24 semanas (Tabela 6). Os componentes do trabalho miocárdico foram semelhantes entre os grupos no baseline e continuaram semelhantes após 24 semanas.

Tabela 5 – Trabalho miocárdico inicial

Trabalho miocárdico	Controle (30)	Intervenção (30)	Valor de p
Global Work Index (mmHg%)	1229(1073-1457)	1349(1031-1539)	0,76
Global Constructive Work (mmHg%)	1740 (1494-1953)	1764 (1571-2036)	0,70
Global Work Waste (mmHg%)	173 (141-239)	206 (129-287)	0,59
Global Work Efficiency (%)	90 (86,8-92)	89 (85-92,5)	0,77

Dados apresentados como mediana (IQR).

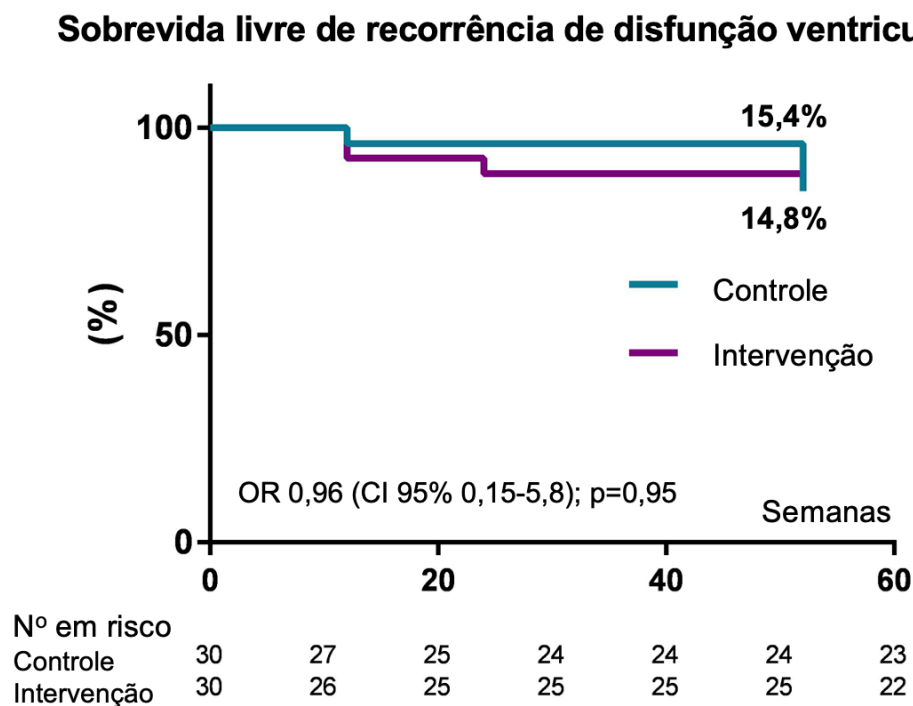
Tabela 6 – Trabalho miocárdico final

Trabalho miocárdico	Controle (26)	Intervenção (27)	Valor de p
Global Work Index (mmHg%)	1235(1093-1443)	1300(1180-1445)	0,93
Global Constructive Work (mmHg%)	1745 (1553-1932)	1745 (1615-1868)	0,62
Global Work Waste (mmHg%)	210(126-260)	204 (147-298)	0,91
Global Work Efficiency (%)	89,5 (86-92)	89 (84-91)	0,56

Dados apresentados como mediana (IQR).

Considerando a baixa taxa de eventos em 24 semanas, o seguimento dos pacientes foi estendido até 52 semanas, quando a recorrência da disfunção ventricular foi novamente acessada através dos mesmos parâmetros do desfecho primário. A recorrência de disfunção ventricular ocorreu em mais 3 pacientes do grupo controle e mais um paciente do grupo intervenção, totalizando ao longo das 52 semanas 4 pacientes do grupo intervenção (14,8%) e 4 pacientes do grupo controle (15,4%), com $p=0,95$ (Figura 7).

Figura 7. Curva de Kaplan Meier da recorrência de disfunção ventricular até 52 semanas



Em 52 semanas, valores de NT-proBNP e parâmetros ecocardiográficos permaneceram semelhantes entre os grupos (Tabela 7), e não houve morte, hospitalização ou arritmias ventriculares. Uma das pacientes do grupo intervenção que previamente havia apresentado desfecho primário em 24 semanas apresentou aumento do VDFVEi e queda da FEVE mesmo em uso de carvedilol, enalapril e espironolactona, não sendo contabilizada como novo evento. Outro paciente no grupo intervenção também teve queda de FEVE. No grupo controle, 3 pacientes apresentaram queda da FEVE, e um deles teve também aumento de NT-proBNP, sintomas de IC e flutter atrial, enquanto os outros dois pacientes tiveram aumento do VDFVEi, sem aumento de NT-proBNP.

Tabela 7 – Desfechos exploratórios em 52 semanas

Desfechos secundários	Controle (26)	Intervenção (27)	Valor de p	OR (IC 95%)
Recorrência de disfunção ventricular	4 (15,4%)	4 (14,8%)	0,95	0,96 (0,15-5,8)
Aumento em NT-proBNP*	2 (7,7%)	3 (11,1%)	0,67	1,5 (0,15-19,3)
Aumento do VDFVEi#	0 (0%)	2 (7,4%)	0,15	-
Redução da FEVE&	3 (11,5%)	2 (7,4%)	0,6	0,61 (0,48-5,9)
Evidência clínica de IC	2 (7,7%)	0 (0%)	0,14	-
NT-proBNP (pg/mL)	106 (79-187)	100 (50-161)	0,60	
FEVE (%)	54 (50-59)	55 (51-58)	0,57	
VDFVEi (mL/m ²)	62 (54-68)	60 (56-67)	0,65	
VSFVEi (mL/m ²)	27 (23-33)	28 (24-32)	0,88	
DDFVE (mm)	52 (46-56)	53 (48-56)	0,71	
DSFVE (mm)	36 (32-40)	36 (33-42)	0,92	
SLG VE [§] (N=21)	18 (14,1-18,8)	16,9 (14,4-19,7)	0,67	
Diâmetro do AE (mm)	38 (34-41)	38 (33-39)	0,4	
Volume indexado do AE (mL/m ²)	32 (25-38)	29 (24-35)	0,52	
Disfunção diastólica	10 (38,4%)	12 (44,4%)	0,65	

Dados apresentados em número de indivíduos (%) ou mediana (IQR).

* 100% de aumento no NT-proBNP para maior que 400pg/mL.

Aumento no VDFVEi maior que 10% para acima do limite superior da normalidade.

& Redução em FEVE maior que 10% para menos de 50%.

§Apenas 21 pacientes tiveram o strain longitudinal global do ventrículo esquerdo realizado em 52 semanas.

AE: átrio esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do VE; DSFVE: diâmetro sistólico final do VE; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG: *strain global longitudinal*; VDFVEi: volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea; VE: ventrículo esquerdo; VSFVEi: volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea.

Quando avaliados ao longo do tempo, a FEVE média foi semelhante entre os grupos em todos os momentos do estudo. No entanto, quando comparada a FEVE média em 52 semanas com a FEVE inicial de ambos os grupos, houve uma queda de FEVE média ao longo do tempo (Figura 8). O VDFVEi médio (Figura 9) e NT-proBNP médio (Figura 10), por outro lado, permaneceram constantes ao longo do tempo em ambos os grupos.

Figura 8. Evolução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em ambos os grupos ao longo do estudo

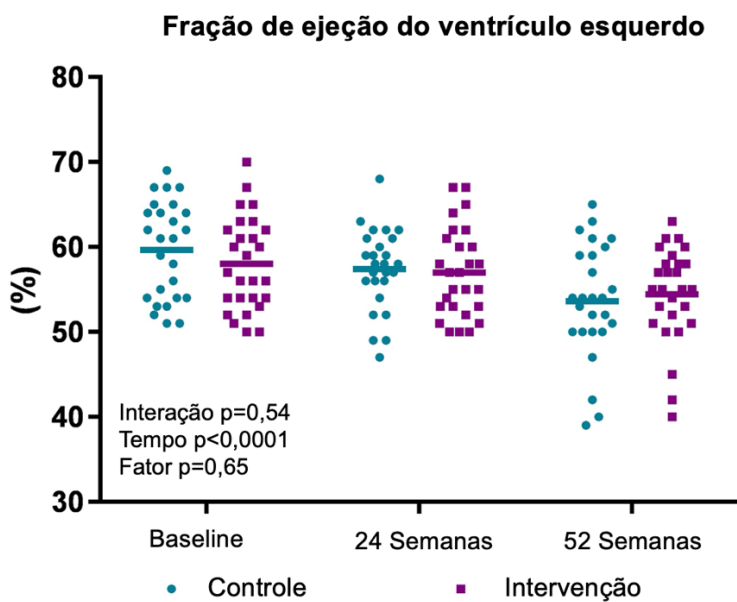


Figura 9. Evolução do volume diastólico final do ventrículo esquerdo em ambos os grupos ao longo do estudo

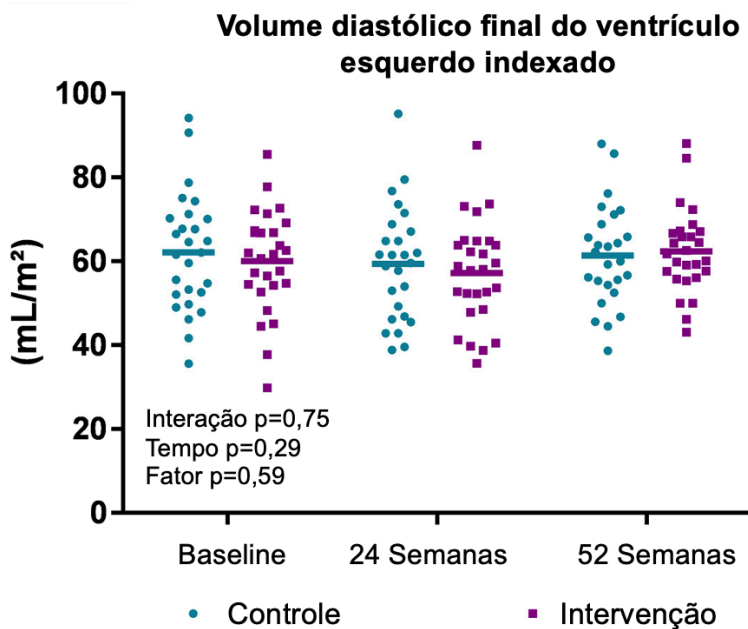
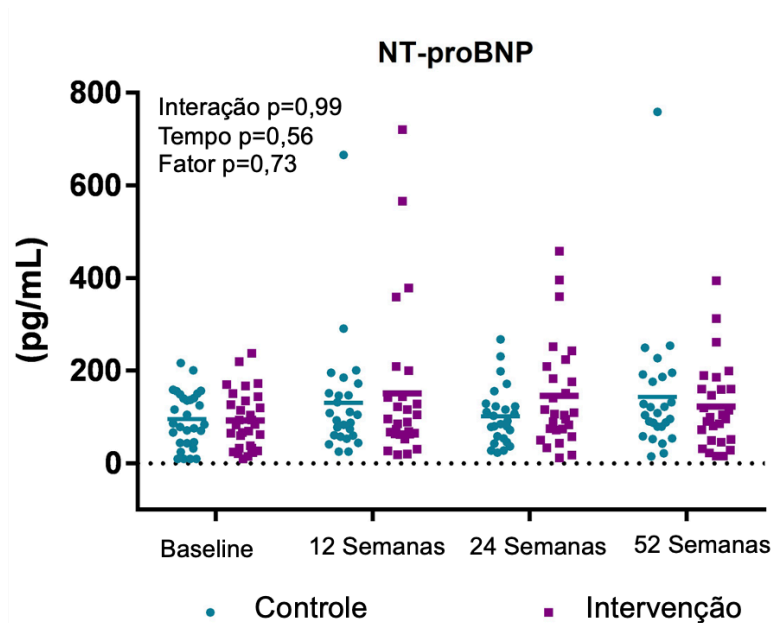


Figura 10. Evolução do NT-proBNP em ambos os grupos ao longo do estudo



14.5 Seguimento clínico

No grupo intervenção, devido ao aumento da pressão arterial após suspensão das medicações, foi necessário início de anti-hipertensivos em 14,8% dos pacientes – em 11,1% dos pacientes foi iniciado hidroclorotiazida e em 3,7% iniciado anlodipino.

14.6 Desfechos de segurança

Conforme descrito nos desfechos secundários e exploratórios, não houve casos de internações por IC, mortes ou arritmias ventriculares sustentadas durante o seguimento do estudo.

14.7 Evolução dos pacientes que tiveram desfecho primário

Os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona em uso prévio à randomização foram reiniciados prontamente nos pacientes do grupo intervenção que tiveram desfecho primário. Estes pacientes não apresentaram sintomas de IC e não houve diferença entre o TC6M e o questionário Minnesota antes e após desfecho primário (Tabela 8).

Tabela 8 – Evolução do teste de caminhada de 6 minutos e do questionário Minnesota nos pacientes que apresentaram desfecho primário

		Basal		12 semanas		24 semanas	
		TC6M*	QM	TC6M*	QM	TC6M*	QM
Grupo intervenção	Paciente 1	574	3	544	10		
	Paciente 2	518	10	558	8		
	Paciente 3	375	14			450	10
Grupo Controle	Paciente 1	479	17	514	18		

QM: questionário de qualidade de vida Minnesota Living with Heart Failure; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos.

*Valores em metros.

O NT-proBNP foi repetido 12 semanas após o reinício dos inibidores do SRAA e também 12 semanas após o desfecho primário no grupo controle. O ecocardiograma transtorácico também foi repetido 12 semanas após reinício dos inibidores do SRAA no paciente que apresentou aumento do VDFVEi. Todos os pacientes apresentaram redução do NT-proBNP para <400pg/mL (Tabela 9) e o paciente que apresentou aumento de VDFVE teve redução para o valor pré-randomização após 12 semanas do restabelecimento das medicações de uso prévio (Tabela 10).

Tabela 9 – Evolução do NT-proBNP nos pacientes que apresentaram desfecho primário

		Basal	12 semanas	24 semanas	36 semanas
Grupo intervenção	Paciente 1	120	566*	252	
	Paciente 2	167	721*	95,9	
	Paciente 3	151	200	458,6*	318,6
Grupo controle	Paciente 1	151	666	80,5	

Valores em pg/mL. *Momento em que foram reiniciadas medicações de uso prévio

Tabela 10 – Evolução da função ventricular esquerda nos pacientes que apresentaram desfecho primário

		Basal		12 semanas		24 semanas	
		VDFVEi*	FEVE	VDFVEi*	FEVE	VDFVEi*	FEVE
Grupo intervenção	Paciente 1	66,8	52%	63,9	55%		
	Paciente 2	69,1	52%	87,6	55%	68,2	52%
	Paciente 3	61,7	56%			62,3	50%
Grupo Controle	Paciente 1	64,9	64%	58,9	58%		

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDFVEi: volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea. *Valores em mL/m²

Em 52 semanas, a paciente do grupo controle e 2 dos 3 pacientes do grupo intervenção mantiveram FEVE, VDFVEi e NT-proBNP sem novas alterações após reinício das medicações, mas a terceira paciente do grupo intervenção apresentou evolução para queda da fração de ejeção e aumento do VDFVEi mesmo em uso do bloqueio neuro-hormonal completo, sem sintomas ou aumento de NT-proBNP.

15. Discussão

O presente estudo é o primeiro ao avaliar a suspensão do tratamento farmacológico para ICfEr mantendo carvedilol em dose otimizada em pacientes com ICfEm. Nossos resultados indicam que essa estratégia é viável em um seguimento de até 52 semanas. A relevância do deste estudo reside no fato de pacientes com ICfEm geralmente utilizarem pelo menos 4 medicamentos, e reduzir de forma segura o número de medicações pode representar uma oportunidade significativa para minimizar a polifarmácia e melhorar a qualidade de vida dessa população (40). Embora os nossos resultados não sejam suficientes para afirmar a não inferioridade da estratégia de monoterapia com carvedilol em comparação ao tratamento completo para ICfEr, os dados apresentados sustentam a viabilidade de conduzir estudos de maior escala sobre o tema.

Neste estudo, a recorrência de disfunção ventricular foi baixa em ambos os grupos durante nas primeiras 24 semanas. Nesse período, os eventos registrados como desfecho primário incluíram aumento de NT-proBNP em quatro pacientes e dilatação ventricular em um paciente, sem nenhum paciente apresentar queda de FEVE ou sintomas de IC e sem registros de hospitalização, morte ou arritmias sustentadas.

O seguimento estendido, de 52 semanas, revelou taxas semelhantes de disfunção ventricular entre os grupos, além de valores comparáveis de FEVE, VDFVEi e NT-proBNP. Adicionalmente, após reintrodução das medicações previamente suspensas, todos os pacientes apresentaram redução do NT-proBNP para valores inferiores a 400pg/mL, e o paciente que apresentou dilatação ventricular também demonstrou retorno do VDFVEi ao valor observado antes da randomização.

Os desfechos secundários demonstraram que a variação na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos foi semelhante entre os grupos, assim como a variação nos escores do questionário REMADHE. Em contrapartida, a variação no questionário de qualidade de vida *Minnesota Living With Heart Failure* foi favorável ao grupo intervenção, apresentando uma redução de um ponto no grupo intervenção em comparação a aumento de um ponto no grupo controle.

Apesar de estatisticamente significativa, essa diferença não representa uma mudança clinicamente relevante, considerando que o escore total varia de 0 a 105 pontos.

As variáveis ecocardiográficas avaliadas como desfechos secundários foram, em sua maioria, semelhantes entre os grupos, com exceção do *strain* longitudinal global do VE, que foi menor no grupo intervenção no seguimento de 24 semanas. Esse achado levantou preocupações sobre uma possível piora da função ventricular nesse grupo em um seguimento mais prolongado. Contudo, ao final de 52 semanas, a taxa de redução da FEVE mostrou-se semelhante entre os grupos.

Considerando que o *strain* global do ventrículo esquerdo é uma variável influenciada pela pós-carga, e que os pacientes do grupo intervenção apresentaram aumento da pressão arterial, nós realizamos uma análise exploratória do trabalho miocárdico, uma variável inovadora que integra a pós-carga e a contratilidade ventricular (46). Essa variável ainda não foi descrita na literatura para população com fração de ejeção melhorada. Observamos que a eficiência do trabalho miocárdico estava reduzida em ambos os grupos no baseline em relação ao padrão considerado normal para a população geral. Esse achado está em concordância com SLG que também era reduzido no baseline, apesar da FEVE normal. No entanto, após 24 semanas, não houve diferença no trabalho miocárdico entre os grupos, sugerindo que talvez pelo, menos em parte, a redução do *strain* pode ser atribuída ao aumento da pós carga, e não exclusivamente a uma redução subclínica de função ventricular. Um acompanhamento mais prolongado é necessário para compreender melhor a redução do *strain* observada no grupo intervenção.

Estudos randomizados envolvendo a população com ICFEm são escassos. No estudo TRED-HF, pacientes com cardiomiopatia dilatada recuperada foram randomizados para a suspensão completa do tratamento para ICFEr ou manutenção do tratamento convencional (36). Nesse estudo, 44% dos pacientes do grupo intervenção apresentaram recorrência de disfunção ventricular, enquanto nenhum paciente do grupo controle apresentou eventos. A população avaliada no presente estudo foi semelhante a população do TRED-HF em termos de idade, etiologia de IC e comorbidades. No entanto, os resultados foram consideravelmente

diferentes. Mesmo após um seguimento de 52 semanas, a taxa de recorrência de disfunção ventricular não apresentou diferença significativa entre os grupos avaliados, sugerindo que o principal fator para a manutenção da função ventricular foi o uso do carvedilol em dose otimizada.

Os betabloqueadores, de fato, são a classe de medicamentos mais associada ao remodelamento reverso (21,25). Estudos com carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol demonstraram de forma consistente aumento da FEVE e redução no VDFVEi (21-24). Além de inibir o sistema nervoso simpático, que desempenha papel central na fisiopatologia da ICFEr, os betabloqueadores também bloqueiam o SRAA, proporcionando um bloqueio neuro-hormonal mais abrangente (29, 30). Essa característica pode justificar sua eficácia na prevenção da recorrência de disfunção ventricular em pacientes com ICFEm.

Adicionalmente, os betabloqueadores reduzem a FC, um fator prognóstico bem estabelecido na ICFEr, o que protege os pacientes com ICFEm de aumentos indesejados na FC (32). Uma subanálise do TRED-HF reforça esse raciocínio ao demonstrar que os pacientes que apresentaram recorrência de disfunção ventricular exibiram um aumento significativo da FC em comparação aqueles que não apresentaram recorrência no grupo intervenção (33). Esse achado sugere que o aumento da FC pode ser fator contribuinte para da recorrência.

Por fim, os betabloqueadores possuem propriedades antiarrítmicas que protegem esses pacientes, que ainda apresentam alterações funcionais ou estruturais, contra o desenvolvimento de arritmias atriais ou ventriculares (31). De fato, nenhum paciente desde estudo apresentou arritmias ventriculares sustentadas, e apenas um paciente do grupo controle apresentou flutter atrial durante o seguimento de 52 semanas.

Em consonância com os nossos achados, um segundo estudo randomizado, o STOP-CRT, avaliou a suspensão de terapia medicamentosa para ICFEr em pacientes com remodelamento reverso após implante de TRC (37). Os pacientes foram randomizados em 4 grupos: um que manteve todo tratamento medicamentoso, outro que teve inibidores do RAAS suspensos, um terceiro com

suspensão do betabloqueador e um quarto grupo em que tanto os betabloqueadores quanto os inibidores do SRAA foram suspensos. A taxa de recorrência de dilatação ventricular em 2 anos foi baixa (7,5%) e semelhante entre os 4 grupos. Embora a população estudada no STOP-CRT não seja idêntica a do nosso estudo, esses resultados corroboram a hipótese de que manter apenas uma terapia direcionada para IC pode ser viável em subpopulações específicas – no caso do STOP-CRT, a TRC, e, no nosso estudo, o carvedilol.

No presente estudo, a FEVE média após 52 semanas foi inferior à FEVE média em ambos os grupos no *baseline*, indicando que, de maneira similar, ambos apresentaram uma queda estatisticamente significativa na FEVE. Esse achado, associado ao percentual de pacientes com recorrência da disfunção ventricular, está alinhado com dados de estudos observacionais que mostram que até um quarto dos pacientes com fração de ejeção melhorada pode apresentar perda de função ventricular no seguimento a médio e longo prazo (34,47,48).

Um estudo observacional com 2174 pacientes com ICFEm avaliou 2 grupos por *propensity score*: um grupo em uso de betabloqueadores e outro sem essa medicação. Após dois anos de seguimento, a queda da FEVE para valores inferiores a 40% ocorreu em 24,4% dos pacientes que usavam betabloqueadores e em 30,4% daqueles que não usavam ($p=0,003$), sugerindo que o betabloqueador teve um papel protetor nessa população (48). Contudo, mesmo com uso do betabloqueador, quase um quarto dos pacientes apresentou perda de função ventricular. Outro estudo de coorte prospectiva, com seguimento de quatro anos, demonstrou que o betabloqueador foi a única medicação associada à redução de mortalidade em pacientes com ICFEm, em comparação aos inibidores do SRAA (47). Identificar os pacientes com menor risco de perda da função ventricular pode ser crucial para selecionar aqueles que poderiam se beneficiar de uma redução segura da terapia farmacológica.

15.1 Limitações

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo piloto com tamanho amostral reduzido. Contudo, considerando a evidência atual

disponível até o momento, não seria seguro iniciar uma redução da terapia medicamentosa com uma amostra maior. Dessa forma, devido ao tamanho amostral, o estudo não possui poder suficiente para demonstrar não inferioridade ou diferenças significativas entre os grupos, mas oferece novas evidências que podem orientar o desenho de estudos futuros e de maior escala sobre o tema.

O estudo foi conduzido de maneira aberta, em que pacientes e médicos estavam cientes da alocação dos pacientes, o que poderia interferir na interpretação dos sintomas. No entanto, o desfecho primário foi baseado em variáveis objetivas, minimizando potenciais vieses.

Cabe destacar que nenhum dos pacientes do estudo utilizava INRA, e apenas um paciente utilizava iSGLT2, o que se explica pelo fato de que os pacientes já haviam apresentado remodelamento reverso antes dessas medicações estarem amplamente disponíveis. Ademais, os estudos citados envolvendo pacientes com ICFeM também reportam o uso de medicações semelhantes no baseline (36,37,47-49).

Carvedilol foi o único betabloqueador utilizado no presente estudo. Por essa razão, nossos achados não podem ser necessariamente extrapolados para outros betabloqueadores. Por fim, algumas etiologias comuns de IC, como as de origem isquêmica e hipertensiva, foram excluídas, pois ambas possuem indicação formal de IECA/BRA por razões distintas.

16. Conclusão

Neste estudo piloto, a suspensão sequencial dos inibidores do SRAA em pacientes com ICFEm mantendo carvedilol em dose otimizada não se associou a um aumento da recorrência de disfunção ventricular em 24 e 52 semanas, e não foi associada com hospitalizações ou mortalidade. Esses achados suportam a condução estudos adicionais para avaliar não inferioridade dessa estratégia.

17. Trabalhos e prêmios relacionados a tese

Deborah S.P. Belfort, Diógenes A.G. Furlan, Caio R.F. Cafezeiro, Mauro R. B. Wanderley Jr., Vera M.C. Salemi, Camila Rocon, Bruno Biselli, Paulo R. Chizzola, Edimar A. Bocchi, Silvia M. Ayub-Ferreira. **Carvedilol como monoterapia para insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada: estudo clínico aberto randomizado (CATHEDRAL-HF)**. Prêmio Jovem Investigador – Prof. Dr. Josef Feher em 1º Lugar no 44º Congresso da SOCESP 2024.

Deborah de Sá Pereira Belfort, Diógenes Amauri Gonçalves Furlan, Caio Rebouças Fonseca Cafezeiro, Mauro R. B. Wanderley Jr., Vera Maria Cury Salemi, Camila Rocon, Bruno Biselli, Robinson Tadeu Munhoz, Paulo Roberto Chizzola, Edimar Alcides Bocchi, Silvia Moreira Ayub-Ferreira. **Carvedilol como monoterapia para insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada: estudo clínico aberto randomizado (CATHEDRAL-HF)**. Melhor Tema Livre Oral – Pesquisa Clínica no Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – DEIC 2024.

Deborah S. P. Belfort, Diógenes A. G. Furlan, Caio R. F. Cafezeiro, Mauro R.B. Wanderley Jr, Vera M. C. Salemi, Camila Rocon, Robinson T. Munhoz, Paulo R. Chizzola, Bruno Biselli, Edimar A. Bocchi, Silvia M. Ayub-Ferreira. **Carvedilol as single maintenance therapy for Heart Failure with Improved Ejection Fraction: an open-label randomized clinical trial – CATHEDRAL-HF**. Apresentação oral na sessão Late Breaking Trials: Smaller trials, trials updates, and other studies on heart failure (2) no Congresso Europeu de Cardiologia – ESC 2024.

18. Referências Bibliográficas

1. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *The Lancet*. 2006 Jan;367(9507):356–67.
2. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Aug;76(6):719–34.
3. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiology* [Internet]. 2016 Aug 1;1(5):510. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2532052>
4. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. 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 Consensus Conference. *European Journal of Heart Failure*. 2021 Feb 19;23(3).
5. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* [Internet]. 2019 Sep;7(9):782–94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177919304743>
6. Hellowell JL, Margulies KB. Myocardial Reverse Remodeling. *Cardiovascular Therapeutics*. 2010 Nov 25;30(3):172–81.
7. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nature Reviews Cardiology* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Dec 1];15(2):83–96. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2017.139>
8. Meer P van der, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2019 May 27;73(21):2756–68. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/73/21/2756.full>
9. Saraon T, Katz SD. Reverse Remodeling in Systolic Heart Failure. *Cardiology in Review*. 2015 Jul;23(4):173–81.
10. Research Group CM. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983 Oct;2(4):755–63.

11. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, et al. Effects of Long-term Enalapril Therapy on Cardiac Structure and Function in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 1995 May 15;91(10):2573–81.
12. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Yann Tong Chiang, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *Journal of American College of Cardiology*. 2002 Sep 4;40(5):970–5.
13. Matsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2003 Oct;5(5):669–77.
14. Chan AKY, Sanderson JE, Wang T, Lam W, Yip G, Wang M, et al. Aldosterone Receptor Antagonism Induces Reverse Remodeling When Added to Angiotensin Receptor Blockade in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Aug;50(7):591–6.
15. Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B, Pitt B, Mukherjee R, Solomon HA, et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Aldosterone Antagonism With Eplerenone on Ventricular Remodeling in Patients With Mild-to-Moderate Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation: Heart Failure*. 2010 May;3(3):347–53.
16. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019 Sep 17;322(11):1085.
17. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2019 Jul 2;8(13).
18. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2020 Nov 13;6(143).
19. Pascual-Figal DA, Zamorano JL, Domingo M, Morillas H, Nuñez J, Cobo Marcos M, et al. Impact of dapagliflozin on cardiac remodelling in patients with chronic heart failure: The DAPA-MODA study. *European Journal of Heart Failure* [Internet]. 2023 Aug 1;25(8):1352–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37211950/>

20. Xanthopoulos A, Katsiadas N, Skoularigkis S, Magouliotis DE, Skopeliti N, Patsilinos S, et al. Association between Dapagliflozin, Cardiac Biomarkers and Cardiac Remodeling in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Life* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2023 Sep 13];13(8):1778. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/8/1778>
21. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, López-Sendón J, Sharpe N. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004 Jan 20;109(2):201–6.
22. Palazzuoli A, Bruni F, Puccetti L, Pastorelli M, Angori P, Pasqui AL, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling and systolic function in elderly patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2002 Nov 25;4(6):765–70.
23. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, et al. Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* [Internet]. 1997 Oct 7;96(7):2197–205. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.96.7.2197>
24. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Fritz-Hansen T, Larsson HBW, Hildebrandt PR. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Dec;36(7):2072–80.
25. Khattar RS, Senior R, Soman P, van der Does R, Lahiri A. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol. *American Heart Journal*. 2001 Oct;142(4):704–13.
26. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, Komajda M, Jaarsma W, Bobbio M, et al. The Benefits of Early Combination Treatment of Carvedilol and an ACE-Inhibitor in Mild Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. The Carvedilol and ACE-Inhibitor Remodelling Mild Heart Failure Evaluation Trial (CARMEN). *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2004 Jan;18(1):57–66.
27. Kramer DB, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos G, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative Evaluation of Drug or Device Effects on Ventricular Remodeling as Predictors of Therapeutic Effects on Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Journal of American College of Cardiology*. 2010 Jul 27;56(5):392–406.
28. Holmer SR, Hense H-W, Danser AHJ, Mayer B, Riegger GAJ, Schunkert H. beta Adrenergic blockers lower renin in patients treated with ACE inhibitors and diuretics. *Heart*. 1998 Jul 1;80(1):45–8.

29. Teisman AC, van Veldhuisen DJ, Boomsma F, de Kam PJ, Tjeerdsma G, Pinto YM, et al. Chronic beta-blocker treatment in patients with advanced heart failure. Effects on neurohormones. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2000 Mar 31 [cited 2022 Jul 25];73(1):7–12; discussion 13-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10748304/>
30. Borovac JA, D’Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World Journal of Cardiology* [Internet]. 2020 Aug 26;12(8):373–408. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439452/>
31. Grandi E, Ripplinger CM. Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. *Pharmacological Research*. 2019 Aug;146(146):104274.
32. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2010 Sep 11;376(9744):886–94. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61259-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61259-7/fulltext)
33. Halliday BP, Vazir A, Owen R, Gregson J, Wassall R, Lota AS, et al. Heart Rate as a Marker of Relapse During Withdrawal of Therapy in Recovered Dilated Cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*. 2021 Jul;9(7):509–17.
34. Moon J, Ko YG, Chung N, Ha JW, Kang SM, Choi EY, et al. Recovery and recurrence of left ventricular systolic dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2009 May;25(5):e147–50.
35. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *American Heart Journal*. 2006 Sep;152(3):509–13.
36. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet*. 2019 Jan;393(10166):61–73.
37. Nijst P, Martens P, Jeroen Dauw, W.H. Wilson Tang, Bertrand PB, Penders J, et al. Withdrawal of Neurohumoral Blockade After Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology* (Print). 2020 Mar 1;75(12):1426–38.
38. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical

- Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2015;6(140).
39. Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2016;50(suppl 2).
 40. Schenker Y, Park SY, Jeong K, Pruskowski J, Kavalieratos D, Resick J, et al. Associations Between Polypharmacy, Symptom Burden, and Quality of Life in Patients with Advanced, Life-Limiting Illness. *Journal of General Internal Medicine*. 2019 Feb 4;34(4):559–66.
 41. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR, et al. Effect of Doxorubicin Plus Cyclophosphamide on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Breast Cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Sep 15;22(18):3700–4.
 42. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
 43. Carvalho VO, Guimarães GV, Carrara D, Bacal F, Bocchi EA. Validação da versão em português do Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009 Jul;93(1):39–44.
 44. Bocchi EA, Cruz F, Guimarães G, Pinho Moreira LF, Issa VS, Ayub Ferreira SM, et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. *Circulation Heart Failure* [Internet]. 2008 Jul 1;1(2):115–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808281/>
 45. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Nov 22];71(9):1021–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718300111>
 46. Marzlin N, Hays AG, Peters M, Kaminski A, Roemer S, O’Leary P, et al. Myocardial Work in Echocardiography. *Circulation-cardiovascular Imaging*. 2023 Feb 1;16(2).
 47. de Groote P, Fertin M, Duva Pentiah A, Goéminne C, Lamblin N, Bauters C. Long-Term Functional and Clinical Follow-Up of Patients With Heart Failure

- With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction After β -Blocker Therapy. *Circulation: Heart Failure*. 2014 May;7(3):434–9.
48. Park CS, Park JJ, Mebazaa A, Oh IY, Park HA, Cho HJ, et al. Characteristics, Outcomes, and Treatment of Heart Failure With Improved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 2019;8(6):e011077. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30845873>
49. Enzan N, Matsushima S, Ide T, Kaku H, Tohyama T, Funakoshi K, et al. Beta-Blocker Use Is Associated With Prevention of Left Ventricular Remodeling in Recovered Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2021 Jun 15;10(12).

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – “Estudo piloto aberto randomizado sobre o efeito da retirada de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e inibidores de neprilisina com manutenção do carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção recuperada”

Pesquisador principal – Silvia Moreira Ayub Ferreira

Departamento/Instituto – Departamento de Insuficiência Cardíaca do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP)

O(A) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado(a) a participar do estudo **“Estudo piloto aberto randomizado sobre o efeito da retirada de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e inibidores de neprilisina com manutenção do carvedilol em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção recuperada”**.

Gostaríamos de fornecer mais informações antes que o(a) senhor(a) decida participar. Um dos médicos irá explicar os objetivos do estudo detalhadamente e esclarecer o motivo pelo qual o(a) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado. A participação neste estudo é absolutamente voluntária e, caso aceite participar, o(a) senhor(a) receberá uma via assinada deste documento, que contem todas as explicações.

Por favor, leia as informações com atenção e fique à vontade para fazer perguntas. O(A) senhor(a) poderá discutir com familiares, com amigos ou com o seu médico, antes de fornecer o seu consentimento.

O(a) senhor(a) tem pleno direito de se recusar a participar do estudo. Se optar por retirar o seu consentimento do estudo após ter aceitado participar, tem o direito de fazer isso a qualquer momento. Caso decida sair do estudo, o(a) senhor(a) deverá avisar o médico ou a equipe do estudo. Eles garantirão que os procedimentos apropriados sejam seguidos e que seja realizada uma visita final

para sua segurança. Independentemente de sua decisão, a relação com o seu médico ou seu tratamento nesta instituição não serão afetados.

Qual é o número de participantes no estudo?

Esperamos recrutar 60 participantes neste estudo.

Qual o objetivo do estudo?

Os pacientes que recuperaram a força do coração normalmente continuam tomando todos os remédios para insuficiência cardíaca mesmo que não estejam mais sentindo nada. O objetivo da pesquisa é avaliar se os pacientes que recuperaram a função do coração ainda precisam tomar todas as medicações a vida toda ou se é possível suspender parte delas e manter só o carvedilol para manter o bom funcionamento do coração.

Quais são as intervenções e procedimentos do estudo?

Se o(a) senhor(a) ou o(a) seu(sua) familiar decidir participar desta pesquisa, terá que comparecer ao hospital de forma oportuna para consulta clínica com um(a) médico(a), na qual ele conversará com o(a) senhor(a) e realizará um exame clínico habitual. Após avaliação complementar com exames descritos abaixo, o(a) senhor(a) será sorteado pra fazer parte de um dos dois grupos do estudo: um grupo será acompanhamento mantendo todos os remédios que utiliza atualmente e o outro grupo terá medicações para o coração suspensas de forma gradual, mantendo apenas o uso do carvedilol durante pelo menos 6 meses.

Nas consultas, serão realizadas perguntas relacionadas a sua saúde e sua qualidade de vida, bem como relacionadas ao uso das suas medicações, e será realizado exame clínico habitual com avaliação de pressão arterial e frequência cardíaca. As consultas serão realizadas em intervalos inicialmente de 2 semanas e depois de 6 semanas em um consultório do 1º andar do Instituto do Coração. Também será necessário realizar exames para avaliar a sua saúde e a função do coração durante o seguimento do estudo. Os exames são os seguintes:

Ecocardiograma transtorácico: O exame será realizado após o paciente ser admitido em uma sala equipada no 1º andar do Instituto do Coração, sendo um exame no início do estudo e outro ao final do estudo. O(a) senhor(a) será deitado

em uma maca e o exame será realizado por um médico, com grande experiência em fazer o exame. A duração completa do exame será de aproximadamente 30 minutos.

Ergoespirometria: o exame será realizado no início do estudo e ao final do estudo, numa sala equipada no 1º andar do Instituto do Coração. O(a) senhor(a) deverá comparecer no dia do exame com roupas e calçado confortáveis. Após ser admitido, o(a) senhor(a) será monitorizado e será acoplado um bucal para que sejam medidas alterações nos gases da respiração. Após dois minutos em repouso, o(a) senhor(a) será encorajado a realizar exercício até o máximo que tolerar, e o exame será interrompido no momento que o(a) senhor(a) solicitar. O exame será realizado por um médico, com grande experiência em fazer o exame. A duração completa do exame será de aproximadamente 20 minutos.

Teste de caminhada de 6 minutos: o exame será realizado no setor de ambulatórios, andar AB, do Instituto do Coração, uma vez no início do estudo e outra ao final do estudo. O(a) senhor(a) deverá comparecer no dia do exame com roupas e calçado confortáveis. Nesse exame, o(a) senhor(a) irá caminhar durante 6 minutos conforme tolerar, e ao final será medida a distância percorrida. Um médico experiente realizará o exame e a duração completa do exame é de aproximadamente 10 minutos.

Exames de laboratório: durante este exame, o seu sangue será coletado utilizando uma seringa com agulha. Depois disso, as amostras de sangue serão analisadas no laboratório e poderão trazer mais informações sobre a sua saúde. A coleta de exames será realizada no início, no meio e no final do estudo. A coleta será realizada no Laboratório Central, no 2º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Quais são as minhas responsabilidades?

Se o(a) senhor(a) concordar em participar desta pesquisa, o senhor virá ao hospital para realizar as consultas, os ecocardiogramas, os testes de caminhada de 6 minutos e as ergoespirometrias no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 –

Cerqueira César, São Paulo-SP, CEP 05403-900) e os exames de laboratório no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – Cerqueira César, São Paulo-SP, CEP 05403-900).

Quais são os possíveis riscos de participar neste estudo?

Como algumas medicações do coração serão suspensas, existe o risco de o coração voltar a apresentar alterações no tamanho e na função. A realização de exames frequentes acontecerá justamente para identificar qualquer alteração no coração o quanto antes. Se houver alguma alteração nova, as medicações suspensas vão ser imediatamente reiniciadas.

Como descrito anteriormente, o senhor (a) receberá punção venosa, ou seja, pegaremos uma veia do braço. Apesar de muito incomum, raramente acontecem reações com dor local, hematomas, vazamento do líquido infundido para a pele, sendo mais remota ainda infecção e trombose venosa. Vale lembrar que esses efeitos são passageiros e todos os procedimentos e medicamentos usados são realizados rotineiramente em nosso serviço. Durante toda a realização de todos os exames, o senhor (a) estará cercado de profissionais capazes de resolver qualquer tipo de desconforto ou de alergia que o senhor (a) possa apresentar. Os outros exames não apresentam nenhum risco.

Quais são os possíveis benefícios de participar neste estudo?

Ao participar da pesquisa, o(a) senhor(a) terá como benefício a possibilidade de usar menos medicações de forma segura, mantendo o coração saudável e com seguimento frequente no ambulatório, além de ter uma avaliação mais completa da sua saúde por meio de exames detalhados. Além disso, o(a) senhor(a) estará contribuindo para o entendimento do tratamento dos pacientes que recuperaram a função do coração e ajudará outros pacientes com coração recuperado a utilizar menos remédios e a ter uma qualidade de vida melhor.

Serei compensado por danos relacionados ao estudo?

Espera-se que a sua participação no estudo não cause qualquer problema de saúde. No entanto, caso venha, eventualmente, a ocorrer algum problema ou

caso o(a) senhor(a) venha a sofrer qualquer lesão que possa ser caracterizada como resultante da sua participação neste estudo, o(a) senhor(a) irá receber o devido tratamento médico, sem arcar com quaisquer custos referentes a estas possíveis doenças ou lesões.

O(a) senhor(a) não estará abrindo mão de quaisquer direitos na forma da lei ao assinar o presente termo de consentimento.

O(a) senhor(a) deverá informar quaisquer lesões que ocorram durante o período do estudo à equipe do estudo. Além disso, o(a) senhor(a) também pode entrar em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq).

Serei pago ou reembolsado para participar deste estudo?

Sua participação será isenta de despesas pessoais relativas à realização dos exames. Também não existirá compensação financeira relacionada à sua participação.

Quem terá acesso aos meus registros médicos? Minhas informações são confidenciais?

Este estudo só pode ser realizado através da coleta e uso das suas informações clínicas. Os registros da sua participação neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Serão acessados de forma restrita, apenas por pessoas ligadas ao estudo, que irão transferir suas informações clínicas para formulários eletrônicos (que não possuem informações que possam identificá-lo) e verificar se o estudo está sendo realizado apropriadamente. A confidencialidade e privacidade de todas as informações serão asseguradas. Seu nome não será identificado em nenhum relatório ou publicação do estudo.

Caso esteja de acordo, o seu médico particular será informado de sua participação no estudo. Os resultados do estudo serão divulgados, para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum dado que revele a identidade dos participantes.

Contato em caso de dúvidas ou emergência

Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) senhor(a) e o pesquisador assinem duas vias deste documento, em todas as páginas. Nas primeiras páginas, a assinatura pode ser abreviada (rubrica).

O Investigador Principal deste estudo, médico do estudo, é a **Dra. Silvia Moreira Ayub Ferreira**, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - InCor-HCFMUSP - Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Bloco 1 – Andar AB– CEP: 05403-000., telefone: (11)2661-5419, email: silvia.ayub@fm.usp.br.

Em qualquer fase do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar qualquer desconforto, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Se houver alguma dúvida ou necessitar algum esclarecimento adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, Fone: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Eu,

fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada. Também foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a minha privacidade dos dados obtidos na pesquisa. Li e compreendi os objetivos do estudo, todos os procedimentos que serão realizados e em caso de qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe do estudo. Estou ciente que ficarei com uma via deste documento.

Nome do participante	
_____	Data:
___/___/___	
Assinatura do participante (ou do representante legal)	

Nome da testemunha (se necessário)	
_____	Data:
___/___/___	
Assinatura da testemunha (se necessário)	

Nome do pesquisador	
_____	Data:
___/___/___	
Assinatura do pesquisador	

Anexo B. *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*

Durante o último mês seu problema cardíaco o impediu de viver como você queria...

Por quê?

1. Causou inchaço em seus tornozelos e pernas ()
2. Obrigando você a sentar ou deitar para descansar durante o dia ()
3. Tornando sua caminhada e subida de escadas difícil ()
4. Tornando seu trabalho doméstico difícil ()
5. Tornando suas saídas de casa difícil ()
6. Tornando difícil dormir bem a noite ()
7. Tornando seus relacionamentos ou atividades com familiares e amigos difícil ()
8. Tornando seu trabalho para ganhar a vida difícil ()
9. Tornando seus passatempos, esportes e diversão difícil ()
10. Tornando sua atividade sexual difícil ()
11. Fazendo você comer menos as comidas que você gosta ()
12. Causando falta de ar ()
13. Deixando você cansado, fatigado ou com pouca energia ()
14. Obrigando você a ficar hospitalizado ()
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos ()
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações ()
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos ()
18. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida ()
19. Fazendo você se preocupar ()
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas ()
21. Fazendo você sentir-se deprimido ()

NÃO	MUITO POUCO	POUCO	REGULAR	MUITO	DEMAIS
0	1	2	3	4	5

Anexo C. Questionário de aderência em pacientes com insuficiência cardíaca do estudo REMADHE

Questões com perguntas com seus respectivos scores de resposta

1. Medicamentos

1.1. Toma regularmente os medicamentos de acordo com a prescrição?

0 - nunca (0%)

1 - quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 1 a 13%)

2 - poucas vezes (durante 3 a 4 dias ou de 20 a 27%)

3 - algumas vezes (de 5 a 7 dias ou de 33 a 47%)

4 - a maioria das vezes (de 8 a 11 dias ou de 80 a 93%)

5- quase sempre (de 12 a 14 dias ou de 76 a 99%)

6 - sempre (durante 15 dias ou 100%)

2. Alimentação e líquidos

2.1. Tem se pesado diariamente?

0 - nunca (0%)

1 - quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 1 a 13%)

2 - poucas vezes (durante 3 a 4 dias ou de 20 a 27%)

3 - algumas vezes (de 5 a 7 dias ou de 33 a 47%)

4 - a maioria das vezes (de 8 a 11 dias ou de 80 a 93%)

5- quase sempre (de 12 a 14 dias ou de 76 a 99%)

6 - sempre (durante 15 dias ou 100%)

2.2. Você restringe a adição de sal nos alimentos?

- 0 - nunca (0%)
- 1 - quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 1 a 13%)
- 2 - poucas vezes (durante 3 a 4 dias ou de 20 a 27%)
- 3 - algumas vezes (de 5 a 7 dias ou de 33 a 47%)
- 4 - a maioria das vezes (de 8 a 11 dias ou de 80 a 93%)
- 5- quase sempre (de 12 a 14 dias ou de 76 a 99%)
- 6 - sempre (durante 15 dias ou 100%)

2.3. Você adiciona temperos, molhos, e outros alimentos industrializados com sal em suas refeições?

- 0 - sempre (durante 15 dias ou 100%)
- 1 - quase sempre (de 12 a 14 dias ou de 76 a 99%)
- 2 - a maioria das vezes (de 8 a 11 dias ou de 80 a 93%)
- 3 - algumas vezes (de 5 a 7 dias ou de 33 a 47%)
- 4 - poucas vezes (durante 3 a 4 dias ou de 20 a 27%)
- 5- quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 1 a 13%)
- 6 - nunca (0%)

2.4. Você tem se alimentado fora de casa sem restringir o sal?

- 0 - sempre (durante 15 dias ou 100%)
- 1 - quase sempre (de 12 a 14 dias ou de 76 a 99%)
- 2 - a maioria das vezes (de 8 a 11 dias ou de 80 a 93%)
- 3 - algumas vezes (de 5 a 7 dias ou de 33 a 47%)
- 4 - poucas vezes (durante 3 a 4 dias ou de 20 a 27%)
- 5- quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 1 a 13%)
- 6 - nunca (0%)

2.5. Você consumido em suas refeições sopas, gelatina, sorvete, suco, leite, chá, café, refrigerantes, etc. sem considerar a quantidade de líquido?

- 0 - sempre (durante 15 dias ou 100%)
- 1 - quase sempre (de 12 a 14 dias ou de 76 a 99%)
- 2 - a maioria das vezes (de 8 a 11 dias ou de 80 a 93%)
- 3 - algumas vezes (de 5 a 7 dias ou de 33 a 47%)
- 4 - poucas vezes (durante 3 a 4 dias ou de 20 a 27%)
- 5- quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 1 a 13%)
- 6 - nunca (0%)

2.6. Você restringe a ingestão de líquidos de acordo com a orientação médica ou da enfermeira?

- 0 - nunca (0%)
- 1 - quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 1 a 13%)
- 2 - poucas vezes (durante 3 a 4 dias ou de 20 a 27%)
- 3 - algumas vezes (de 5 a 7 dias ou de 33 a 47%)
- 4 - a maioria das vezes (de 8 a 11 dias ou de 80 a 93%)
- 5- quase sempre (de 12 a 14 dias ou de 76 a 99%)
- 6 - sempre (durante 15 dias ou 100%)

2.7. Você ingere frutas com alto teor de líquido, tal como as laranja, melão, melancia, abacaxi, água do coco, etc.? sem considerar o líquido?

- 0 - sempre (durante 15 dias ou 100%)
- 1 - quase sempre (de 12 a 14 dias ou de 76 a 99%)
- 2 - a maioria das vezes (de 8 a 11 dias ou de 80 a 93%)
- 3 - algumas vezes (de 5 a 7 dias ou de 33 a 47%)
- 4 - poucas vezes (durante 3 a 4 dias ou de 20 a 27%)
- 5- quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 1 a 13%)
- 6 - nunca (0%)

2.8. Você ingere alguma bebida alcoólica?

- 0 - Nunca (durante 15 dias ou 100%)
- 1 - Quase nunca (de 12 a 14 dias ou de 80% a 93%)
- 2 - Frequentemente (de 8 a 11 dias ou de 53% a 73%)
- 3 - Às vezes (de 5 a 7 dias ou de 33% a 47%)
- 4 - Poucas vezes (durante 3 ou 4 dias ou de 20% a 27%)
- 5 - Quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 7% a 13%)
- 6 - Nunca (0%)

3. Compromissos médicos

3.1. Você faltou alguma consulta médica, de enfermagem ou exames programados?

- 0 - sempre (durante 15 dias ou 100%)
- 1 - quase sempre (de 12 a 14 dias ou de 76 a 99%)
- 2 - a maioria das vezes (de 8 a 11 dias ou de 80 a 93%)
- 3 - algumas vezes (de 5 a 7 dias ou de 33 a 47%)
- 4 - poucas vezes (durante 3 a 4 dias ou de 20 a 27%)
- 5- quase nunca (de 1 a 2 dias ou de 1 a 13%)
- 6 - nunca (0%)