

Comparação entre Tratamento Orientado por Biomarcadores e Orientado por Diretrizes nos Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Resultados do Estudo BIOSTAT-CHF

Wouter Ouwerkerk, PhD,^a Aeilko H. Zwinderman, PhD,^a Leong L. Ng, MD, PhD,^b Biniyam Demissei, MD, PhD,^c Hans L. Hillege, MD, PhD,^c Faiez Zannad, MD, PhD,^d Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD,^c Nilesh J. Samani, MD, PhD,^b Piotr Ponikowski, MD, PhD,^{e,f} Marco Metra, MD,^g Jozine M. ter Maaten, MD, PhD,^c Chim C. Lang, MD,^h Pim van der Harst, MD, PhD,^c Gerasimos Filippatos, MD, PhD,ⁱ Kenneth Dickstein, MD, PhD,^{j,k} John G. Cleland, MD, PhD,^l Stefan D. Anker, MD, PhD,^m Adriaan A. Voors, MD, PhD,^c

RESUMO

FUNDAMENTO As diretrizes de insuficiência cardíaca recomendam a titulação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), dos betabloqueadores e dos antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM) para as doses utilizadas nos ensaios clínicos randomizados. No entanto, estas doses recomendadas com frequência não são alcançadas. Porém, esse aumento da dose pode não ser necessário em todos os pacientes.

OBJETIVOS Este estudo procurou estabelecer o papel dos biomarcadores sanguíneos em determinar em quais pacientes a titulação deve ser realizada.

MÉTODOS Os resultados clínicos de 2.516 pacientes com agravamento da insuficiência cardíaca do estudo BIOSTAT-CHF (*BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*) foram comparados entre três cenários teóricos de tratamento: cenário A, no qual se aumentou a dose dos pacientes em >50% das doses recomendadas; cenário B, no qual a dose foi aumentada de acordo com o modelo de seleção de tratamento orientado por biomarcadores; e cenário C, no qual não se aumentou a dose de nenhum paciente em >50% das doses recomendadas. Para todos os três cenários, foi realizada uma regressão de Cox multivariável utilizando 161 biomarcadores e sua interação com o tratamento, ponderado pelo viés de indicação de tratamento para estimar o número expectável de mortes ou hospitalizações por agudização de insuficiência cardíaca em 24 meses.

RESULTADOS As taxas de morte ou hospitalização estimadas em 1.802 pacientes com (bio)marcadores disponíveis foram de 16%, 16% e 26% respectivamente, nos cenários A, B e C de titulação da dose dos inibidores ECA/BRA. Foram obtidas taxas semelhantes para a titulação dos betabloqueadores e dos ARM nos cenários A, B e C, de 23%, 19% e 24%; e 12%, 11% e 24% respectivamente. Se a titulação fosse bem-sucedida em todos os pacientes, poderiam ser prevenidos aos 24 meses 9,8, 1,3 e 12,3 eventos estimados por cada 100 pacientes tratados através da terapia com inibidores ECA/BRA, betabloqueadores e ARM, respectivamente. Foram obtidos números semelhantes de 9,9, 4,7 e 13,1 se as opções de titulação do tratamento fossem orientadas por modelos de seleção de tratamentos tendo por base biomarcadores.

CONCLUSÕES O aumento da dose nos pacientes com insuficiência cardíaca, tendo como base valores de biomarcadores, pode ter resultado em menor número de mortes ou hospitalizações em comparação com o cenário hipotético no qual todos os pacientes sofreram aumento de dose bem-sucedido.

(J Am Coll Cardiol 2018;71:386–98) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouçá o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do *JACC*, Dr. Valentin Fuster.



Do ^aDepartment of Clinical Epidemiology, Biostatistics & Bioinformatics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ^bDepartment of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Glenfield Hospital, Leicester, and NIHR Leicester Biomedical Research Centre, Glenfield Hospital, Leicester, United Kingdom; ^cDepartment of Cardiology, University of Groningen, Groningen, the Netherlands; ^dInserm CIC 1433, Université de Lorraine, CHU de Nancy, Nancy, France; ^eDepartment of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; ^fCardiology Department, Military Hospital, Wrocław, Poland; ^gInstitute of Cardiology, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy; ^hSchool of Medicine Centre for Cardiovascular and Lung Biology, Division of Medical

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ARM = antagonistas dos receptores mineralocorticoides

BNP = peptídeo natriurético tipo B

BRA = bloqueadores dos receptores da angiotensina

ECA = enzima conversora da angiotensina

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda

IC = intervalo de confiança

NT-pró-BNP = N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral tipo-B

NUS = nitrogênio ureico sanguíneo (BUN, do inglês *blood urea nitrogen*)

WAP-4C = proteína HE4 de domínio central 4-dissulfeto WAP

No último ano foram alcançados avanços significativos no tratamento farmacológico e por dispositivos médicos na insuficiência cardíaca. A evidência de grandes ensaios clínicos randomizados demonstra que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), os betabloqueadores e os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM) melhoram o resultado clínico nos pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada (1-8). Em grandes ensaios clínicos randomizados, as doses de tratamento são tituladas até doses pré-especificadas, que se tornaram as doses recomendadas pelas diretrizes (9-12). Apesar destes avanços e recomendações, o prognóstico dos pacientes com insuficiência cardíaca permanece ruim (13-16) e na prática clínica diária a maioria dos pacientes não alcança as doses recomendadas (17-19). Embora se espere que a maioria dos pacientes

que alcançam as doses recomendadas se beneficie do tratamento, os pacientes selecionados podem não beneficiar-se das doses recomendadas, mas vão experimentar efeitos adversos do tratamento com inibidores da ECA e com betabloqueadores. Uma abordagem personalizada da medicina na qual os pacientes que não se beneficiam do tratamento recomendado da insuficiência cardíaca, com inibidores ECA/BRA e betabloqueadores, sejam selecionados por biomarcadores pode reduzir o número de pacientes que estão recebendo tratamento sem benefício, melhorando os resultados gerais.

Neste estudo *in silico*, foram utilizados dados do projeto BIOSTAT-CHF (*BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure*) para identificar os marcadores de seleção para tratamento. Apresentamos como hipótese que os biomarcadores medidos no início, no soro ou no plasma dos pacientes com insuficiência cardíaca, podem identificar quais os pacientes que se beneficiam ou não de tratamento recomendado para a insuficiência cardíaca. Desenvolvemos modelos para estimar o benefício, utilizando 161 biomarcadores estabelecidos e novos, incluindo parâmetros sanguíneos

bioquímicos-padrão. Comparamos três cenários de tratamento teóricos: cenário A, no qual se aumentou a dose de todos os pacientes em >50% das doses recomendadas, de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology (9-11); cenário B, no qual a dose foi aumentada de acordo com o modelo de seleção de tratamento orientado por biomarcadores; e cenário C, no qual não se aumentou a dose de nenhum dos pacientes em >50% da dose recomendada.

MÉTODOS

PACIENTES. O estudo BIOSTAT-CHF é um estudo prospectivo multicêntrico de 2.516 pacientes de 69 centros em 11 países europeus (20). Os pacientes incluídos apresentavam idade >18 anos, com sintomas de novo início ou agravamento da insuficiência cardíaca, confirmada quer por uma fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\leq 40\%$ ou peptídeo natriurético tipo B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) ou níveis plasmáticos de N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-pró-BNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) >400 pg/mL ou >2.000 pg/mL, respectivamente. No momento da inclusão, os pacientes foram tratados com furosemida oral ou intravenosa ≥ 40 mg/dia ou equivalente, não apresentavam tratamento prévio com terapia baseada na evidência (inibidores ECA/BRA e betabloqueadores) ou estavam recebendo $\leq 50\%$ das doses-alvo destes fármacos no momento da inclusão e apresentavam uma antecipação do tratamento de iniciação ou aumento da dose de inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores pelo médico responsável pelo tratamento. Foi obtida aprovação pelos Comitês de Ética para a Investigação Clínica em todos os países envolvidos.

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ORIENTADO PELA EVIDÊNCIA. Os pacientes foram tratados de acordo com a evidência baseada nas diretrizes em insuficiência cardíaca da European Society of Cardiology, disponíveis no momento da inclusão (9-11). Estas recomendam o aumento da dose até as doses recomendadas

Sciences, University of Dundee, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, United Kingdom; ¹Department of Cardiology, Heart Failure Unit, Athens University Hospital Attikon, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ²Department of Cardiology, University of Stavanger, Stavanger, Norway; ³Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway; ⁴National Heart and Lung Institute, Royal Brompton and Harefield Hospitals, Imperial College, London, United Kingdom; e os ⁵Innovative Clinical Trials, Department of Cardiology and Pneumology, University Medical Center, Göttingen, Göttingen, Germany. Este trabalho foi financiado por uma bolsa da Comissão Europeia (FP7-242209-BIOSTAT-CHF; EudraCT 2010-020808-29). O Dr. Metra recebeu honorários de consultoria da Amgen, Bayer, Novartis e Servier; e honorários como palestrante da Abbott Vascular, Bayer e ResMed. O Dr. Lang recebeu honorários de consultoria e/ou bolsas de investigação da Amgen, AstraZeneca, MSD, Novartis e da Servier. O Dr. van der Harst recebeu uma bolsa de investigação da Abbott. O Dr. Filippatos recebeu honorários e/ou bolsas de investigação da Novartis, Bayer, Cardiorentis, Vifor, Servier, Alere e Abbott. O Dr. Dickstein recebeu honorários e/ou suporte para investigação da Medtronic, Boston Scientific, St. Jude Medical, Biotronik, Sorin, Merck, Novartis, Amgen, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Pfizer, Bayer, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi, Abbott, Otsuka, Leo, Servier e Bristol-Myers Squibb. O Dr. Cleland recebeu bolsas da Amgen, Novartis e Stealth Biopharmaceuticals; e honorários da Servier. O Dr. Anker recebeu bolsas da Vifor e Abbott Vascular; e honorários de consultoria da Vifor, Bayer, Boehringer Ingelheim, Brahms, Cardiorentis, Janssen, Novartis, Relypsa, Servier, Stealth Peptides e ZS Pharma. O Dr. Voors recebeu honorários de consultoria e/ou bolsas de investigação da Alere, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cardio3Biosciences, Celladon, GlaxoSmithKline, Merck/MSD, Novartis, Servier, Stealth Peptides, Singulex, Sphingotec, Trevana, Vifor e ZS Pharma. Todos os outros autores declararam não ter relações relevantes com os conteúdos deste artigo para relatar.

Manuscrito recebido em 24 de outubro de 2017; manuscrito revisado recebido em 5 de novembro de 2017, aceito em 7 de novembro de 2017.

de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores, a menos que não tolerados ou contraindicados (9-11). No estudo BIostat-CHF, foram incluídos os pacientes tratados de forma não otimizada, e os médicos foram encorajados a aumentar a dose dos pacientes para as doses de tratamento recomendadas em três meses após a inclu s o.

Recentemente publicamos dados do estudo BIostat-CHF demonstrando que o aumento da dose até pelo menos 50% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores resultou em sobrevida comparável ou redu o da hospitaliza o por insuficiência card cia em compara o com os pacientes que alcançaram $\geq 100\%$ das doses recomendadas (21). Desse modo, consideramos os pacientes com titula o ótima da dose quando se alcançam $>50\%$ da dose recomendada após três meses do início do aumento da dose. De forma inversa, definimos como não respondedores os pacientes que não alcançaram mais de 50% da dose de tratamento recomendada. Todas as análises foram realizadas separadamente para os inibidores ECA/BRA e para os betabloqueadores. Adicionalmente ao tratamento com inibidores ECA/BRA e com betabloqueadores, também estudamos o tratamento recomendado pelas diretrizes com ARM. Aqui, definimos tratamento bem-sucedido como os pacientes que alcançaram $\geq 50\%$ do tratamento recomendado, e não respondedores quando $<50\%$ da dose de tratamento recomendado foi alcançada. Os dados de tratamento com ARM ficaram disponíveis após nove meses da inclu s o.

RESULTADOS CLÍNICOS DA DOENÇA. O acompanhamento mediano do projeto BIostat-CHF foi de 21 meses, com um intervalo interquartil de 15 a 27 meses. O principal resultado no estudo BIostat-CHF foi a primeira ocorrência de mortalidade por todas as causas ou hospitaliza o motivada por insuficiência card cia. O tempo de sobrevivência foi calculado desde a data de inclu s o no estudo BIostat-CHF até a data de morte ou de hospitaliza o por insuficiência card cia ou data de censura. Apenas os pacientes que foram acompanhados durante pelo menos três meses foram incluídos na presente análise.

BIOMARCADORES. Um total de 161 biomarcadores foram considerados como marcadores de sele o de tratamento. Todos os marcadores foram medidos no momento da inclu s o dos pacientes. Isso incluiu parâmetros bioquímicos-padrão do sangue (hemoglobina, hematócrito, sódio, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, glicose, creatinina sérica, nitrogênio ureico sang neo [BUN, *blood urea nitrogen*], bilirubina, ferro sérico, potássio), marcadores de insuficiência card cia (FEVE, NT-pró-BNP e BNP), 29 marcadores do *Luminex multiplexed bead-based immunoassay* (Alere, San Diego, Califórnia) painel de insuficiência card cia (22,23) e 92 marcadores peptídeos de uma técnica de alto rendimento usando o *kit* Olink Proseek Multiplex Cardiovascular (CVD) III^{96x96} (Olink Proteomics, Uppsala, Suécia), que mede simultaneamente 92 proteínas inflamatórias relacionadas selecionadas em um 1 μ L de amostra de plasma. O *kit* utiliza uma tecnologia de ensaio de extensão de proximi-

dade, na qual 92 anticorpos-sonda marcados com oligonucleotídeos podem ligar-se com o seu alvo respectivo presente na amostra.

Os 92 peptídeos medidos por Olink foram normalizados em unidades de expressão proteica arbitrariamente normalizadas. Outros biomarcadores foram normalizados utilizando transforma es Box-Cox sempre que necessário. Uma lista completa de todos os biomarcadores e estatística sumária estão publicados *Online* na Tabela 1.

ANÁLISE ESTATÍSTICA. Imputa o dos dados em falta. Os pacientes nos quais estavam em falta 50% ou mais dos valores dos biomarcadores, não foram incluídos na análise. Os restantes valores em falta foram imputados utilizando modelos de regressão *forests* randomizados, implementados no algoritmo “*mice*” (24) do programa de estatística R versão 3.2.4 (R Project for Statistical Computing, Viena, Áustria). Foram criados cinco conjuntos de dados completos.

Viés de indica o. Uma vez que o estudo BIostat-CHF não foi randomizado, ajustamos para o viés de indica o de tratamento. Todas as análises dos efeitos do aumento da dose de tratamento bem-sucedida na mortalidade ou risco de hospitaliza o foram inversamente ponderados com a probabilidade de tratamento administrado. O tratamento neste estudo   definido como o aumento bem-sucedido de dose $>50\%$ das doses recomendadas pela European Society of Cardiology para os inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores ou não, ou pelo aumento $\geq 50\%$ da dose de tratamento com ARM recomendada pelo European Society of Cardiology. A probabilidade de iniciar tratamento em um paciente específico foi modelada utilizando um modelo de regressão logística. Todos os biomarcadores foram considerados como variáveis preditoras para a titula o bem-sucedida. Além disso, consideramos 39 variáveis preditoras demográficas e clínicas na predi o dos resultados bem-sucedidos do aumento da dose (idade, sexo, raça,  ndice de massa corporal, pressão arterial, frequência card cia, tabagismo, consumo de álcool, etiologia da insuficiência card cia, dura o da insuficiência card cia, classe funcional da New York Heart Association e vários sintomas de insuficiência card cia e condi es comórbidas). Utilizamos a penaliza o LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*) para obter modelos logísticos esparsos, consistindo de um número limitado de variáveis preditoras. Foram obtidos os parâmetros ótimos de penaliza o por valida o cruzada dez vezes. As análises foram realizadas para cada conjunto de dados imputados e foi realizada a média das probabilidades de tratamento calculada para cada paciente para os cinco conjuntos de dados imputados. O desempenho dos modelos logísticos foi quantificado utilizando estatísticas C corrigidas pelo otimismo, utilizando 100 amostras *bootstrap*, sendo realizada a média pelos conjuntos de dados imputados.

Morte ou hospitaliza o por insuficiência card cia e intera o tratamento-biomarcador. O risco de mortalidade ou hospitaliza o por insuficiência card cia foi modelado utilizando um modelo de regressão de Cox

com o tratamento administrado como variável estratificante. Desse modo, não assumimos riscos proporcionais para o efeito do tratamento na mortalidade ou risco de hospitalização. A premissa dos riscos proporcionais assumidos dos biomarcadores foi verificada através do teste de Grambsch e Therneau, implementados na função `cox.zph` do programa estatístico R (25).

Realizamos uma regressão de Cox multivariável com todos os 161 biomarcadores. Utilizamos a técnica de corte de amostra para obter uma mostra de treino consistindo em 80% dos pacientes na coorte-índice original. Os 20% de pacientes remanescentes formaram a amostra-teste. O procedimento de corte da amostra foi repetido 100 vezes. Em todas as 100 amostras de treino, utilizamos a penalização LASSO para obter modelos de regressão de Cox esparsos, consistindo em um número limitado de 161 biomarcadores. Foram obtidos os parâmetros ótimos de penalização por validação cruzada dez vezes.

Realizamos análises separadas para os pacientes em que foi possível aumentar a dose de forma bem-sucedida em >50% da dose de tratamento recomendada, quer para os inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores quer para os pacientes não respondedores, tal como definido pela falha na titulação (≤50% da dose recomendada de tratamento). Tal resultou em seis modelos diferentes para prever a mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca; três modelos preditores de mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca nos pacientes com aumento de dose bem-sucedida de inibidores ECA/BRA, betabloqueadores e ARM; e três modelos para os pacientes não respondedores que sofreram aumento até ≤50% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores e <50% da dose recomendada de ARM. Estratificamos sobre a administração do tratamento e consideramos tanto os efeitos principais de todos os biomarcadores quanto todas as interações dos biomarcadores com o tratamento. Nas 100 amostras-teste, avaliamos subsequentemente a adequação do ajuste dos modelos de regressão de Cox esparsos selecionados. Calculamos as estatísticas de calibração e de discriminação (estatística C e estatística de encolhimento). Além disso, o benefício do aumento de dose bem-sucedida ou não foi calculado para os pacientes nas amostras-testes. Todas as análises foram ponderadas inversamente à probabilidade de o tratamento administrado ter em conta o viés de indicação.

Estatísticas do benefício do tratamento. Calculamos o número esperado de eventos em 24 meses de acompanhamento para os três cenários: cenário A, se todos os pacientes sofrem aumento em >50% das doses recomendadas, de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology (≥50% para os ARM); cenário B, se todos os pacientes sofrem aumento da dose, seguindo uma estratégia de tratamento orientada por valores de biomarcadores; e cenário C, se nenhum paciente é tratado com aumento em >50% da dose recomendada pelas diretrizes de insuficiência cardíaca da European Society of Cardiology (≥50% para os ARM). Realizamos todas as análises separadamente para os inibidores ECA/BRA e betabloqueadores. Para o cenário B, decidimos aumentar a dose quando a probabilidade de sobrevivência à mortalidade

ou à hospitalização em 24 meses, através do aumento da dose, fosse superior a não aumentar a dose e vice-versa.

As probabilidades de sobrevivência basearam-se na diferença da probabilidade média de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 24 meses de acompanhamento ($S(t = 24|...)$) sob ambos os tratamentos, de acordo com os modelos de regressão de Cox esparsos estimados para a amostra de treino associada:

$$\begin{aligned} S(t=24|titulação\ bem-sucedida, X = x) \\ -S(t=24|titulação\ sem\ sucesso, X = x) \end{aligned}$$

onde $X = x$ representa os níveis específicos dos biomarcadores selecionados nos modelos de Cox para os preditores de mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca no aumento de dose bem-sucedido ou sem sucesso dos pacientes, respectivamente. A diferença foi calculada em média para todas as amostras-teste que incluíram o paciente específico e subsequentemente multiplicada pelo número total de pacientes. Esta estatística de benefício pode ser interpretada como o número de mortes ou hospitalizações por insuficiência cardíaca que são evitadas em 24 meses através de uma titulação bem-sucedida de >50% das doses recomendadas, de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology.

As estatísticas de benefício foram calculadas separadamente para cada amostra-teste. O desvio-padrão da estatística de benefício sobre as 100 amostras-teste foi depois utilizado como uma estimativa do erro-padrão da estatística de benefício médio.

RESULTADOS

Dos 2.516 pacientes incluídos na coorte-índice, 151 pacientes faleceram, 23 pacientes foram censurados antes dos três meses de acompanhamento e 242 pacientes apresentavam FEVE >40%; estes pacientes foram excluídos das análises de dados atuais. Dos restantes 2.100 pacientes, existiam 298 pacientes com valores em falta em mais de 50% dos biomarcadores. As análises subsequentes foram realizadas com os dados dos 1.802 pacientes remanescentes. Uma vez que o estudo BIOSTAT-CHF não é um ensaio randomizado, realizamos uma correção para a probabilidade de ser realizado um aumento da dose >50% da dose de tratamento recomendada. Os biomarcadores preditores de aumento de dose e subseqüente correção para o viés de indicação são apresentados no Anexo *Online*. Dos 1.802 pacientes, 529 (29%) foram titulados >50% da dose recomendada de inibidores ECA/BRA e 318 (18%) foram titulados >50% da dose recomendada de betabloqueadores. Dispomos de dados de tratamento com ARM para 1.423 pacientes nove meses após inclusão. Destes 1.423 pacientes, 14% ($n = 195$) foram titulados de forma bem-sucedida em ≥50% da dose recomendada de tratamento (2% [$n = 28$] em >50% das doses recomendadas). As características dos pacientes que alcançaram >50% das doses de inibidores ECA/BRA e de betabloqueadores recomendadas e ≥50% da dose recomendada de ARM, bem como daqueles que não responderam ao tratamento recomendado estão apresentados na **Tabela 1**.

TABELA 1 Características de Base dos Pacientes em que foi ou não Titulada para >50% da Dose Recomendada de Inibidores ECA/BRA e de Betabloqueadores e ≥50% da dose de ARM

	Inibidores ECA/BRA			Betabloqueadores			ARM		
	Titulação Bem-sucedida (n = 529)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.273)	Valor de p	Titulação Bem-sucedida (n = 318)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.484)	Valor de p	Titulação Bem-sucedida (n = 195)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.228)	Valor de p
% de dose recomendada de inibidores ECA/BRA	100 ± 28	29 ± 18		61 ± 39	48 ± 38		54 ± 38	52 ± 39	
% de dose recomendada de betabloqueadores	45 ± 32	34 ± 30		93 ± 18	25 ± 17		38 ± 30	37 ± 31	
Idade, anos	66,36 ± 11,85	68,15 ± 12,12	0,004	66,14 ± 12,63	67,94 ± 11,92	0,02	63,21 ± 12,35	67,71 ± 11,89	<0,00001
Sexo masculino	395 (75)	967 (76)	0,56	235 (74)	1.127 (76)	0,44	161 (83)	914 (74)	0,01
Caucasiano	523 (99)	1.259 (99)	0,29	314 (99)	1.468 (99)	0,04	187 (96)	1.219 (99)	0,0006
IMC, kg/m ²	28,93 ± 6,02	27,49 ± 5,26	<0,00001	28,41 ± 5,57	27,81 ± 5,51	0,09	28,84 ± 5,55	27,87 ± 5,51	0,02
Pressão arterial sistólica, mmHg	130,04 ± 22,37	121,24 ± 20,50	<0,00001	125,47 ± 21,70	123,46 ± 21,37	0,13	121,62 ± 18,39	125,68 ± 21,24	0,006
Pressão arterial diastólica, mmHg	79,03 ± 13,71	73,68 ± 12,60	<0,00001	78,35 ± 14,45	74,58 ± 12,77	0,00002	75,03 ± 11,24	76,36 ± 13,35	0,14
Frequência card�cia, batimentos/min	79,88 ± 20,33	79,97 ± 19,19	0,93	85,30 ± 22,25	78,80 ± 18,70	<0,00001	80,66 ± 18,97	79,87 ± 20,29	0,59
Tabagismo (atual/passado/nunca)	197/256/76	450/630/193	0,73	101/177/40	546/709/229	0,04	63/94/38	450/602/176	0,14
Consumo de álcool	368 (70)	909 (71)	0,45	203 (64)	1.074 (72)	0,003	132 (68)	872 (71)	0,33
IC de etiologia isqu�mica	261 (49)	563 (44)	0,05	163 (51)	661 (45)	0,03	100 (51)	584 (48)	0,33
Duração IC, anos	8,81 (4,43-14,09)	7,59 (3,34-13,20)	0,50	8,54 (3,77-17,02)	7,64 (3,49-12,72)	0,39	10,52 (5,86-15,42)	6,76 (2,89-12,93)	0,27
Classe funcional III/IV da NYHA	244 (46)	509 (40)	0,02	134 (42)	619 (42)	0,89	83 (43)	566 (46)	0,36
FEVE	29 (24-34)	28 (22-34)	0,0005	29 (24-34)	29 (24-34)	0,3	24 (19-29)	29 (24-34)	0,00001
NT-pró-BNP, ng/l	32.109 (29.824-34.465)	33.454 (30.868-35.940)	0,00001	32.593 (30.378-35.101)	32.919 (30.630-35.676)	0,19	32.008 (29.504-34.411)	32.704 (30.398-35.513)	0,03
Edema	228 (43)	603 (47)	0,10	156 (49)	675 (45)	0,25	86 (44)	526 (43)	0,74
Ortopneia	150 (28)	431 (34)	0,02	82 (26)	499 (34)	0,006	62 (32)	366 (30)	0,58
Estertores >1/3 dos campos pulmonares superiores	44 (19)	125 (19)	0,98	17 (12)	152 (20)	0,03	12 (13)	104 (18)	0,21
Pressão venosa jugular	111 (29)	281 (31)	0,45	63 (28)	329 (31)	0,37	43 (30)	240 (27)	0,43
Hepatomegalia	60 (11)	184 (14)	0,07	39 (12)	205 (14)	0,45	39 (20)	125 (10)	0,00007
Hipertensão	349 (66)	731 (57)	0,0007	195 (61)	885 (60)	0,58	107 (55)	750 (61)	0,10
Fibrilação atrial	209 (40)	564 (44)	0,06	163 (51)	610 (41)	0,0009	80 (41)	518 (42)	0,76
Infarto do miocárdio	188 (36)	491 (39)	0,23	113 (36)	566 (38)	0,38	61 (31)	441 (36)	0,21
ICP	106 (20)	285 (22)	0,27	72 (23)	319 (21)	0,65	39 (20)	260 (21)	0,71
RM	70 (13)	220 (17)	0,03	47 (15)	243 (16)	0,48	23 (12)	183 (15)	0,25
Nenhum	427 (24)	932 (52)	0,02	234 (13)	1.125 (62)	0,52	136 (10)	969 (68)	0,004
Apenas marca-passo	28 (2)	89 (5)		16 (1)	101 (6)		8 (1)	80 (6)	
Apenas CDI	31 (2)	121 (7)		30 (2)	122 (7)		25 (2)	84 (6)	
Apenas TRC	11 (1)	24 (1)		7 (0)	28 (2)		5 (0)	19 (1)	
CDI e TRC	31 (2)	102 (6)		30 (2)	103 (6)		20 (1)	72 (5)	
Outro	1 (0)	5 (0)		1 (0)	5 (0)		1 (0)	4 (0)	
Diabetes melito	182 (34)	389 (31)	0,11	97 (31)	474 (32)	0,62	63 (32)	351 (29)	0,29
DPOC	70 (13)	220 (17)	0,03	42 (13)	248 (17)	0,12	28 (14)	185 (15)	0,80
Acidente vascular cerebral	40 (8)	122 (10)	0,17	20 (6)	142 (10)	0,06	12 (6)	112 (9)	0,17
Doenç� arterial periférica	46 (9)	142 (11)	0,12	27 (8)	161 (11)	0,21	16 (8)	121 (10)	0,47
Antagonistas da aldosterona	267 (50)	719 (56)	0,02	150 (47)	836 (56)	0,003	156 (80)	621 (51)	<0,00001
Diuréticos da alç�	526 (99)	1.268 (100)	0,61	317 (100)	1.477 (100)	0,7	194 (99)	1.221 (99)	0,92
Digoxina	82 (16)	242 (19)	0,08	54 (17)	270 (18)	0,61	50 (26)	206 (17)	0,003
Hemoglobina, g/dL	12,69 ± 1,73	12,00 ± 2,00	<0,00001	12,52 ± 1,81	12,00 ± 2,00	0,13	12,71 ± 1,79	13,00 ± 2,00	0,14

Continua na página seguinte

TABELA 1 Continua

	Inibidores ECA/BRA			Betabloqueadores			ARM		
	Titulação Bem-sucedida (n = 529)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.273)	Valor de p	Titulação Bem-sucedida (n = 318)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.484)	Valor de p	Titulação Bem-sucedida (n = 195)	Sem Titulação Bem-sucedida (n = 1.228)	Valor de p
Creatinina, µmol/L	481 (470-500)	491 (470-515)	<0,00001	484 (467-506)	487 (467-510)	0,19	482 (463-497)	484 (463-508)	0,09
NUS, mmol/L	25,5 (24,2-31,6)	29,0 (24,0-35,0)	<0,00001	26,7 (23,5-32,4)	28,0 (23,0-34,0)	0,005	28,0 (22,7-32,5)	27,0 (23,0-33,0)	0,69
Fórmula TFGe MDRD, mL/min/1,73 m ²	71 ± 22	64 ± 24	<0,00001	68 ± 24	65 ± 23	0,09	73 ± 20	67 ± 23	0,001
Sódio, mmol/L	138,85 ± 3,55	138,06 ± 3,81	0,00004	138,62 ± 3,46	138,22 ± 3,81	0,07	138,56 ± 3,84	138,53 ± 3,60	0,91
Potássio, mmol/L	3,24 ± 0,53	3,29 ± 0,56	0,07	3,24 ± 0,51	3,28 ± 0,56	0,20	3,19 ± 0,50	3,28 ± 0,56	0,01
BNP, pg/mL	3.931 (3.624-4.227)	4.010 (3.624-4.438)	0,04	3.966 (3.496-4.482)	3.984 (3.496-4.343)	0,92	3.991 (3.418-4.172)	3.937 (3.418-4.319)	0,84

Valores são n, média ± SD, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).
 ARM = antagonistas dos receptores mineralocorticoides; BNP = peptídeo natriurético tipo B; BRA = bloqueador dos receptores da angiotensina; CDI = cardioversor desfibrilador implantável; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; ECA = enzima conversora da angiotensina; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IC = insuficiência cardíaca; ICP = intervenção coronária percutânea; IMC = índice de massa corporal; MDRD = Modificação da Dieta na Doença Renal; NT-pró-BNP = N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B; NUS = nitrogênio ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*); NYHA = New York Heart Association; RM = revascularização do miocárdio; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

MARCADORES MULTIVARIÁVEIS DE SELEÇÃO DE TRATAMENTO.

Para distinguir os pacientes que se beneficiavam de aumento de dose dos que não obtinham benefício, criamos dois modelos. Dos 161 biomarcadores, identificamos primeiro os biomarcadores mais fortes para prever os eventos clínicos (morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca) apesar do aumento de dose bem-sucedido quer com inibidores ECA/BRA quer betabloqueadores. Os biomarcadores selecionados com maior frequência são apresentados *Online* na Tabela 2. O NUS, o fator de crescimento fibroblástico 23 e a pró-encefalina foram fortes preditores de eventos clínicos nos pacientes que sofreram aumento de dose bem-sucedido com inibidores ECA/BRA. A creatinina sérica, a galectina-3, ST2 e a albumina foram os preditores mais fortes de eventos clínicos nos pacientes nos quais se aumentou a dose de forma bem-sucedida com betabloqueadores (Tabela 3 *Online*). Os biomarcadores preditores para eventos nos pacientes que sofreram aumento de dose com ARM são apresentados na Tabela 4 *Online*.

No segundo modelo, identificamos os biomarcadores mais fortes em prever os eventos clínicos nos pacientes que NÃO sofreram titulação bem-sucedida com inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores. O fator de crescimento fibroblástico 23, o NUS, a cistatina C, o ST2, a proteína HE4 de domínio central 4-dissulfeto WAP (WAP-4C) e a proteína 2 de ligação a fator de crescimento semelhante à insulina foram os preditores mais fortes de eventos clínicos nos pacientes que não foram tratados com sucesso com inibidores ECA/BRA. O fator de crescimento fibroblástico 23, a cistatina C, o NUS, o WAP-4C e o NT-pró-BNP foram os preditores mais fortes de eventos clínicos nos pacientes que foram titulados sem sucesso com betabloqueadores.

Os modelos de seleção de tratamento apresentaram desempenho razoável para os pacientes nos conjuntos-teste. As médias das estatísticas C para os modelos com inibidores ECA/BRA foram 0,74 (intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,68 a 0,80) nos pacientes com titulação e 0,77 (IC 95%: 0,70 a 0,83) nos pacientes sem titulação, respectivamente. As médias das estatísticas C para os

modelos de seleção de tratamento com betabloqueadores foram 0,75 (IC 95%: 0,70 a 0,82) nos pacientes com titulação e 0,78 (IC 95%: 0,73 a 0,83) nos pacientes sem titulação, respectivamente. As estatísticas C para os modelos de seleção de tratamento com ARM foram 0,65 (IC 95%: 0,56 a 0,74) e 0,77 (IC 95%: 0,71 a 0,86) nos pacientes com titulação e sem titulação.

Ao utilizar ambos os modelos, fomos capazes de calcular a probabilidade de sobrevivência aos 24 meses para ambos os cenários (titulação bem-sucedida e sem sucesso). O cenário com a probabilidade mais elevada foi considerado o mais benéfico para cada paciente. Em 2% (n = 42) dos pacientes, a probabilidade mais elevada foi encontrada nos pacientes cuja titulação não obteve sucesso para os inibidores ECA/BRA. As características destes pacientes são apresentadas na Tabela 2. Os pacientes que não se beneficiaram do aumento da dose de inibidores ECA/BRA eram mais jovens, frequentemente fumantes, com menor fibrilação atrial e maiores valores de hemoglobina e NUS, mas com frequências cardíacas mais baixas e níveis inferiores de NT-pró-BNP. Em 33% (n = 592) dos pacientes, a probabilidade de sobrevivência mais elevada foi encontrada naqueles em que não foi possível realizar um aumento de dose com sucesso com betabloqueadores. As características destes pacientes são apresentadas na Tabela 2. Os pacientes que não se beneficiaram do aumento de dose com betabloqueadores eram mais velhos, mais magros e muitas vezes fumantes ou ex-fumantes. Apresentavam ainda menos insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica, mas mais infarto do miocárdio e outras comorbidades. Apresentavam ainda FEVE significativamente maior, maiores níveis de NT-pró-BNP, de NUS e de creatinina e menor pressão arterial diastólica, frequência cardíaca, níveis de hemoglobina e valores estimados de taxa de filtração glomerular. O tratamento com aumento de dose de ARM não foi benéfico em 13% (n = 184) dos pacientes.

EVENTOS CLÍNICOS DE ACORDO COM OS TRÊS CENÁRIOS HIPOTÉTICOS. As curvas de Kaplan-Meier para os cenários com inibidores ECA/BRA são apresen-

TABELA 2 Características dos Pacientes que se Beneficiaram ou não da Titulação dos Inibidores ECA/BRA, Betabloqueadores ou dos ARM

	Inibidores ECA/BRA			Betabloqueadores			ARM		
	Benefício da Titulação (n = 1.760)	Sem Benefício da Titulação (n = 42)	Valor de p	Benefício da Titulação (n = 1.210)	Sem Benefício da Titulação (n = 592)	Valor de p	Benefício da Titulação (n = 1.573)	Sem Benefício da Titulação (n = 229)	Valor de p
% de dose recomendada de inibidores ECA/BRA	50 ± 39	57 ± 41		51 ± 38	47 ± 40		49 ± 39	59 ± 39	
% de dose recomendada de betabloqueadores	37 ± 31	41 ± 32		37 ± 31	36 ± 32		37 ± 32	37 ± 28	
Idade, anos	67,72 ± 12,00	63,37 ± 14,00	0,05	65,93 ± 12,13	71,08 ± 11,18	<0,00001	68,04 ± 12,04	64,77 ± 11,88	0,0001
Sexo masculino	1.331 (76)	31 (74)	0,79	922 (76)	440 (74)	0,38	1.219 (77)	143 (62)	<0,00001
Caucasiano	1.742 (99)	40 (95)	0,08	1.194 (99)	588 (99)	0,54	1.555 (99)	227 (99)	0,42
IMC, kg/m ²	27,89 ± 5,55	28,82 ± 4,22	0,18	28,37 ± 5,72	26,99 ± 4,98	<0,00001	27,86 ± 5,55	28,27 ± 5,39	0,30
Pressão arterial sistólica, mmHg	123,67 ± 21,46	129,81 ± 19,94	0,06	124,26 ± 21,77	122,9 ± 20,73	0,20	123,26 ± 21,44	127,61 ± 21,09	0,004
Pressão arterial diastólica, mmHg	75,18 ± 13,15	78,07 ± 13,62	0,18	76,23 ± 13,53	73,23 ± 12,13	<0,00001	74,87 ± 13,11	77,80 ± 13,26	0,002
Frequência card�cia, batimentos/min	80,05 ± 19,63	75,24 ± 13,49	0,03	80,91 ± 19,36	77,97 ± 19,72	0,003	80,62 ± 19,68	75,29 ± 17,72	0,00004
Tabagismo (atual/passado/nunca)	626/866/268	21/20/1	0,03	417/584/209	230/302/60	0,0003	560/779/234	87/107/35	0,72
Consumo de álcool	1.246 (71)	31 (74)	0,68	857 (71)	420 (71)	0,94	1.094 (70)	183 (80)	0,0009
IC de etiologia isqu�mica	801 (46)	23 (55)	0,23	582 (48)	242 (41)	0,004	715 (45)	109 (48)	0,54
Duração IC, anos	8,02 (3,55-13,4)	3,54 (1,60-6,59)	0,20	8,34 (3,78-13,54)	6,38 (2,61-12,46)	0,31	8,30 (3,27-13,74)	5,80 (5,03-8,84)	0,28
Classe funcional III/IV da NYHA	731 (42)	22 (52)	0,16	498 (41)	255 (43)	0,44	618 (39)	135 (59)	<0,00001
FEVE	29 (24-34)	29 (24-34)	0,19	27 (23-34)	29 (24-34)	0,00001	28 (23-34)	29 (24-36)	<0,00001
NT-pró-BNP, ng/l	32.900 (30.630-35.620)	27.928 (26.980-32.965)	0,01	32.635 (30.247-35.086)	33.593 (31.140-36.655)	0,00003	33.143 (30.708-35.788)	31.303 (29.506-33.500)	0,00001
Edema	818 (46)	13 (31)	0,05	558 (46)	273 (46)	1,00	753 (48)	78 (34)	0,00009
Ortopneia	567 (32)	14 (33)	0,88	404 (33)	177 (30)	0,14	538 (34)	43 (19)	<0,00001
Estertores >1/3 dos campos pulmonares superiores	166 (19)	3 (14)	0,58	108 (18)	61 (20)	0,43	159 (20)	10 (12)	0,10
Pressão venosa jugular	387 (31)	5 (16)	0,07	256 (30)	136 (31)	0,80	365 (32)	27 (16)	0,00001
Hepatomegalia	240 (14)	4 (10)	0,44	166 (14)	78 (13)	0,75	224 (14)	20 (9)	0,02
Hipertensão	1.052 (60)	28 (67)	0,37	713 (59)	367 (62)	0,21	940 (60)	140 (61)	0,69
Fibrilação atrial	763 (43)	10 (24)	0,01	517 (43)	256 (43)	0,84	716 (46)	57 (25)	<0,00001
Infarto do miocárdio	668 (38)	11 (26)	0,12	415 (34)	264 (45)	0,00002	595 (38)	84 (37)	0,74
ICP	385 (22)	6 (14)	0,24	248 (20)	143 (24)	0,08	345 (22)	46 (20)	0,53
RM	282 (16)	8 (19)	0,60	180 (15)	110 (19)	0,04	254 (16)	36 (16)	0,87
Nenhum	1.326 (74)	33 (2)	0,31	927 (51)	432 (24)	0,39	1.177 (65)	182 (10)	0,37
Apenas marca-passo	116 (6)	1 (0)		70 (4)	47 (3)		105 (6)	12 (1)	
Apenas CDI	151 (8)	1 (0)		101 (6)	51 (3)		133 (7)	19 (1)	
Apenas TRC	34 (2)	1 (0)		25 (1)	10 (1)		34 (2)	1 (0)	
CDI e TRC	127 (7)	6 (0)		83 (5)	50 (3)		118 (7)	15 (1)	
Outro	6 (0)	0 (0)		4 (0)	2 (0)		6 (0)	0 (0)	
Diabetes melito	560 (32)	11 (26)	0,44	367 (30)	204 (34)	0,08	506 (32)	65 (28)	0,25
DPOC	287 (16)	3 (7)	0,11	194 (16)	96 (16)	0,92	259 (16)	31 (14)	0,26
Acidente vascular cerebral	162 (9)	0 (0)	0,04	101 (8)	61 (10)	0,17	148 (9)	14 (6)	0,1
Doenç� arterial periférica	185 (11)	3 (7)	0,48	120 (10)	68 (11)	0,31	173 (11)	15 (7)	0,04
Antagonistas da aldosterona	966 (55)	20 (48)	0,35	692 (57)	294 (50)	0,003	854 (54)	132 (58)	0,34
Diuréticos da alça	1.752 (100)	42 (100)	0,66	1.203 (99)	591 (100)	0,22	1.567 (100)	227 (99)	0,3
Digoxina	321 (18)	3 (7)	0,06	231 (19)	93 (16)	0,08	296 (19)	28 (12)	0,02
Hemoglobina, g/dL	12,36 ± 1,85	13,00 ± 1,00	0,004	12,79 ± 1,73	12,00 ± 2,00	<0,00001	12,40 ± 1,87	12,23 ± 1,68	0,17

Continua na página seguinte

TABELA 2 Continua

	Inibidores ECA/BRA			Betabloqueadores			ARM		
	Benefício da Titulação (n = 1.760)	Sem Benefício da Titulação (n = 42)	Valor de p	Benefício da Titulação (n = 1.210)	Sem Benefício da Titulação (n = 592)	Valor de p	Benefício da Titulação (n = 1.573)	Sem Benefício da Titulação (n = 229)	Valor de p
Creatinina, µmol/L	486 (461-510)	488 (461-508)	0,55	482 (476-502)	500 (476-527)	<0,00001	489 (451-514)	472 (451-491)	<0,00001
NUS, mmol/L	28,0 (26,9-33,6)	33,0 (27,0-36,0)	0,002	27,4 (24,4-32,8)	29,0 (24,0-35,0)	0,0001	28,4 (21,5-34)	25,2 (21,5-30,5)	<0,00001
Fórmula TFGe MDRD, mL/min/1,73 m ²	66,00 ± 23,00	70,00 ± 25,00	0,29	70,00 ± 22,00	56,00 ± 23,00	<0,00001	64,00 ± 23,00	78,16 ± 21,68	<0,00001
Sódio, mmol/L	138,28 ± 3,75	138,95 ± 3,88	0,27	138,42 ± 3,64	138,03 ± 3,97	0,04	138,11 ± 3,84	139,58 ± 2,79	<0,00001
Potássio, mmol/L	3,27 ± 0,55	3,29 ± 0,53	0,86	3,26 ± 0,53	3,31 ± 0,58	0,08	3,27 ± 0,55	3,33 ± 0,52	0,10
BNP, pg/mL	3.985 (2.090-4.357)	3.124 (2.090-3.823)	0,04	3.914 (3.744-4.282)	4.182 (3.744-4.457)	0,008	3.999 (2.631-4.394)	3.403 (2.631-3.877)	0,004

Valores são n, média ± SD, n (%) ou mediana (intervalo interquartil).
 Abreviaturas tal como na Tabela 1.

tadas na **Figura 1**. A mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca foram superiores no cenário no qual nenhum paciente sofreu titulação ≥50% das doses recomendadas. Os pacientes que não sofreram titulação orientada pelos seus perfis de biomarcadores apre-

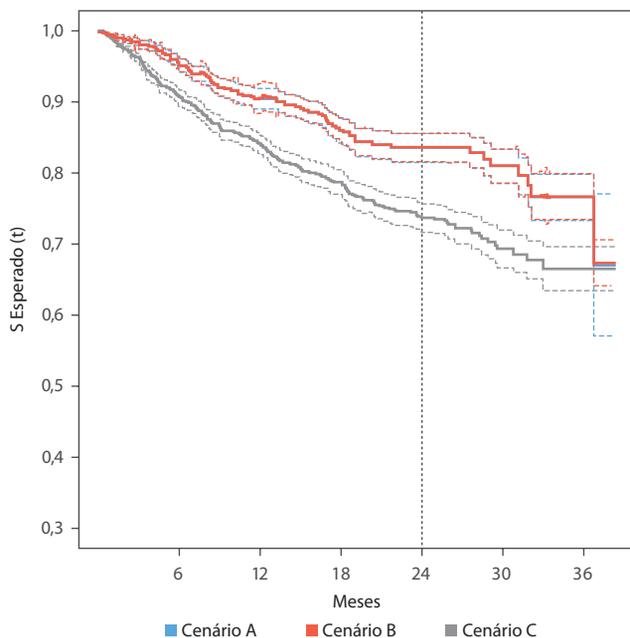
sentaram o risco mais baixo de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

A taxa de eventos estimados e os eventos médios esperados em 24 meses para cada um dos três cenários hipotéticos são apresentados na **Tabela 3**. Se todos os pacientes fossem titulados com sucesso para >50% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA (cenário A), as mortes ou admissões hospitalares estimadas ocorreriam em 297 pacientes (IC 95%: 260 a 335). Se os pacientes fossem titulados com inibidores ECA/BRA após uma estratégia de tratamento orientada por valores de biomarcadores (cenário B), as mortes e admissões hospitalares estimadas ocorreriam em 296 pacientes (IC 95%: 260 a 333). Se nenhum paciente fosse tratado com >50% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA (cenário C), as mortes e admissões hospitalares estimadas ocorreriam em 474 pacientes (IC 95%: 438 a 511). A titulação dos inibidores ECA/BRA para >50% da dose recomendada, quando comparada com ≤50% da dose recomendada resultou em menos 174 eventos (IC 95%: 128 a 227; p = 0,0003). Por cada 100 pacientes tratados, tal significa que foram observados menos 9,8 (IC 95%: 7,1 a 12,6) eventos neste cenário. A abordagem orientada por biomarcadores resultou em menos 178 eventos (IC 95%: 130 a 226; p = 0,0003) em comparação com o grupo ≤50% da dose recomendada. Por cada 100 pacientes tratados, tal resultou em menos 9,9 eventos (IC 95%: 7,2 a 12,6).

As curvas de Kaplan-Meier para os cenários com betabloqueadores são apresentadas na **Figura 2**. A mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca foi superior no cenário no qual nenhum paciente sofreu titulação ≥50% da dose recomendada. Os pacientes que sofreram titulação orientada pelos seus perfis de biomarcadores apresentaram o risco mais baixo de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca, que foi levemente inferior se comparado com um cenário no qual todos os pacientes sofressem titulação >50% da dose recomendada de inibidores ECA/BRA.

A taxa de eventos estimados e os eventos médios esperados em 24 meses para cada um dos três cenários hipotéticos são apresentados na **Tabela 3**. Se todos os pacientes fossem titulados com sucesso para as doses de betabloqueadores recomendadas (cenário A), a

FIGURA 1 Curvas de Sobrevivência Estimada de Kaplan-Meier com Base em três Cenários de Titulação de Inibidores ECA/BRA



Curvas de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier com as taxas de sobrevivência esperadas livres de eventos e o tempo em meses, tendo por base três cenários (linhas azul, laranja e cinza): cenário A, se todos os pacientes fossem titulados para >50% da dose de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)/bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) recomendada (azul); cenário B, se todos os pacientes fossem titulados de acordo com um modelo de seleção orientado por biomarcadores (laranja); e cenário C, no qual nenhum paciente sofreu titulação para >50% da dose recomendada de inibidores ECA/BRA (cinza), com um intervalo de confiança de 95% (linhas tracejadas).

TABELA 3 Estimativa da Mortalidade ou Hospitalização por Insuficiência Cardíaca em 24 Meses

	Cenário A	Cenário B	Cenário C
Inibidores ECA/BRA			
Taxa de eventos estimados em 24 meses	16	16	26
Número estimado de eventos	297 (260 a 335)	296 (260 a 333)	474 (438 a 511)
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C	177 (128 a 227)	178 (130 a 226)	—
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C, por cada 100 pacientes tratados	9,8 (7,1 a 12,6)	9,9 (7,2 a 12,6)	—
Betabloqueadores			
Taxa de eventos estimados em 24 meses	23	19	24
Número estimado de eventos	404 (332 a 477)	345 (300 a 389)	428 (391 a 466)
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C	24 (-54 a 103)	84 (40 a 128)	—
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C, por cada 100 pacientes tratados	1,3 (-3,0 a 5,7)	4,7 (2,2 a 7,1)	—
ARM			
Taxa de eventos estimados em 24 meses	12	11	24
Número estimado de eventos	215 (150 a 280)	201 (147 a 255)	437 (405 a 469)
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C	222 (147 a 298)	236 (170 a 303)	—
Redução de eventos estimada em comparação com o cenário C, por cada 100 pacientes tratados	12,3 (8,1 a 16,5)	13,1 (9,4 a 16,8)	—

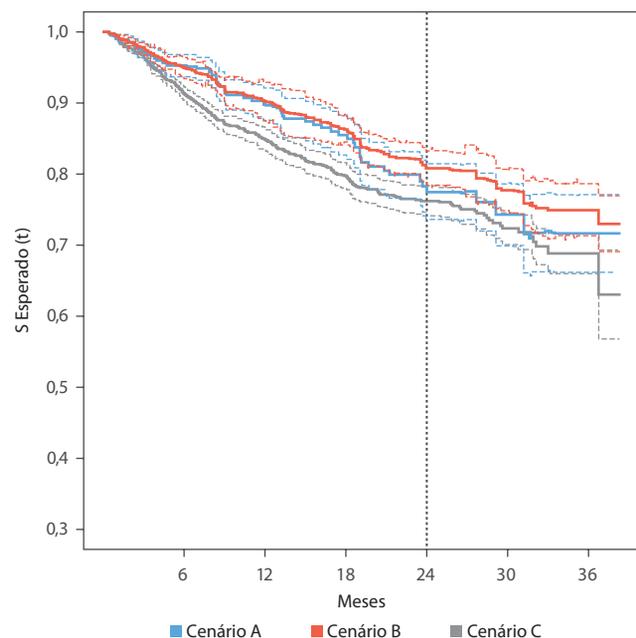
Valores em % ou n (intervalo de confiança de 95%). Cenário A se todos os pacientes fossem titulados com sucesso para >50% das doses recomendadas, cenário B se a titulação fosse orientada por modelos de seleção com base em biomarcadores e cenário C se nenhum paciente fosse titulado com sucesso para os inibidores ECA/BRA.
 Abreviaturas tal como na **Tabela 1**.

morte ou a admissão hospitalar estimada ocorreriam em 404 pacientes (IC 95%: 332 a 477). Se os pacientes sofressem titulação de betabloqueadores após uma estratégia de tratamento orientada pelos valores dos biomarcadores (cenário B), a morte ou admissão hospitalar estimadas ocorreriam em 345 pacientes (IC 95%: 300 a 389). Se nenhum paciente fosse tratado com doses recomendadas de betabloqueadores (cenário C), a morte ou admissão hospitalar estimada ocorreriam em 428 pacientes (IC 95%: 391 a 466). A titulação de betabloqueadores para >50% da dose recomendada, em comparação com ≤50% resultou em menos 24 eventos (IC 95%: -54 a 103; $p = 0,50$). A abordagem orientada por biomarcadores resultou em menos 84 eventos (IC 95%: 40 a 128; $p = 0,01$) quando comparada com o grupo ≤50% de dose recomendada. Isso significa que poderiam ser prevenidos 1,3 (IC 95%: -3,0 a 5,7) e 4,7 (IC 95%: 2,2 a 7,1) eventos por 100 pacientes tratados em ambos os cenários.

Ao considerar a titulação em 50% da dose recomendada de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores, estimamos que 222 eventos (IC 95%: 147 a 298) poderiam ser prevenidos quando todos os pacientes fossem titulados pelo menos para 50% da dose de tratamento recomendada para os inibidores ECA/BRA e betabloqueadores. Outros 14 eventos (IC 95%: -52 a 80) poderiam ser prevenidos se a decisão de titulação fosse baseada no modelo orientado por biomarcador (Anexo *Online*).

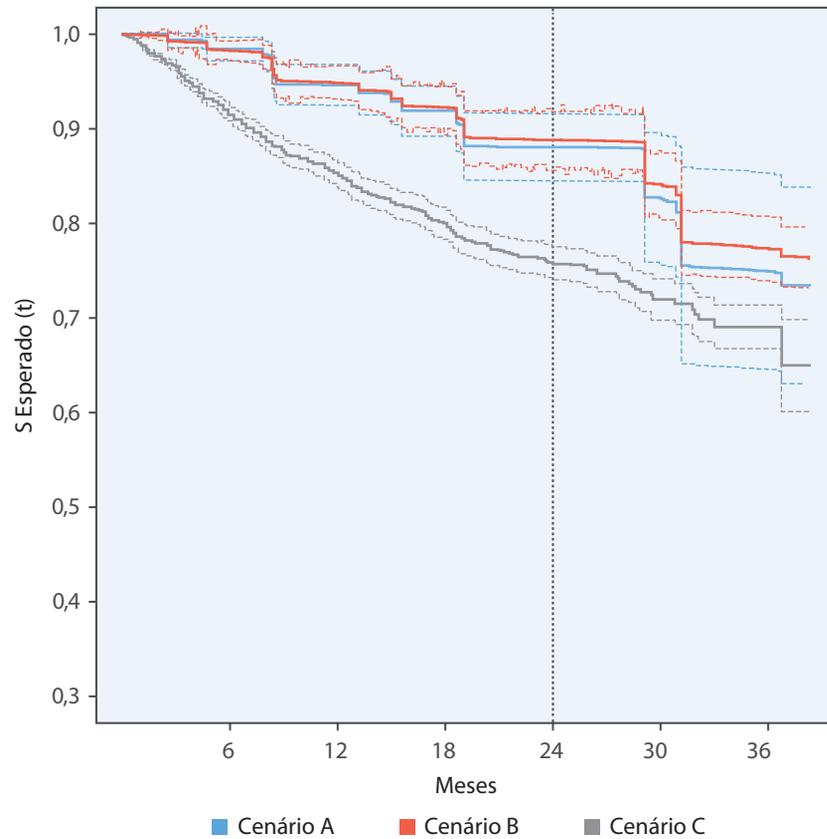
Para o tratamento com ARM, estimamos que não titular os pacientes para ≥50% da dose de ARM recomendada poderia resultar em 437 eventos (IC 95%: 405 a 469). Ao titular todos os pacientes, tal reduziria para 222 (IC 95%: 147 a 298; $p = 0,0001$) e 215 eventos (IC 95%: 150 a 280). Nosso modelo orientado por biomarcadores resultou em menos 236 eventos (IC 95%:

FIGURA 2 Curvas de Sobrevivência Estimada de Kaplan-Meier com Base em três Cenários de Titulação de Betabloqueadores



Curvas de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier com as taxas de sobrevivência esperáveis livres de eventos e o tempo em meses, tendo por base três cenários (**linhas azul, laranja e cinza**): cenário A, se todos os pacientes fossem titulados para >50% da dose de betabloqueadores recomendada (**azul**); cenário B, se todos os pacientes fossem titulados de acordo com um modelo de seleção orientado por biomarcadores (**laranja**); e cenário C, no qual nenhum paciente sofreu titulação para >50% da dose recomendada de betabloqueadores (**cinza**), com um intervalo de confiança de 95% (**linhas tracejadas**).

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Tratamento Orientado por Biomarcadores na Insuficiência Cardíaca: Curvas de Sobrevivência Estimadas de Kaplan-Meier com Base em três Cenários de Titulação de ARM



Ouwerkerk, W. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(4):386-98.

Curvas de sobrevivência estimada de Kaplan-Meier com as taxas de sobrevivência expectáveis livres de eventos e o tempo em meses, tendo por base três cenários (linhas azul, laranja e cinza): cenário A, se todos os pacientes fossem titulados para $\geq 50\%$ da dose de antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM) recomendada (azul); cenário B, se todos os pacientes fossem titulados de acordo com um modelo de seleção orientado por biomarcadores (laranja); e cenário C, no qual nenhum paciente sofreu titulação para $\geq 50\%$ da dose recomendada de ARM (cinza), com um intervalo de confiança de 95% (linhas tracejadas).

170 a 303; $p = 0,0004$) do que quando nenhum paciente foi titulado para $\geq 50\%$ da dose recomendada de ARM.

DISCUSSÃO

Considerou-se a hipótese de que nem todos os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida se beneficiariam de titulação máxima com inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores. Desse modo, testamos três cenários hipotéticos: cenário A, no qual todos os pacientes foram titulados em $>50\%$ da dose de inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores recomendados; cenário B, no qual todos os pacientes foram titulados ou não, tendo por base um modelo de biomarcadores; e cenário C, no qual nenhum paciente sofreu titulação para $>50\%$ da

dose de inibidores ECA/BRA ou betabloqueadores recomendada (**Ilustração Central**). Nossos modelos estimaram que teria ocorrido um maior número de eventos no cenário C e o menor número de eventos no cenário B. Os resultados aqui apresentados resultantes desta nova abordagem sugerem que alguns pacientes não obtêm benefício das doses máximas recomendadas.

Existem muitos biomarcadores conhecidos que influenciam a resposta à terapia e a sobrevivência (26,27), existindo muitas tentativas de utilizar níveis de biomarcadores para avaliar a resposta e os resultados ao tratamento (28). No entanto, não foram desenvolvidos modelos que utilizam uma multidão de biomarcadores para estimar e comparar o risco de mortalidade ou hospitalização por insuficiência cardíaca nos pacientes submetidos ou não a aumento de dose.

Recentemente publicamos uma meta-análise sobre todos os modelos prognósticos de insuficiência cardíaca e uma estatística C média de 0,68 para prever a mortalidade ou hospitalização relacionada com a insuficiência cardíaca (29). Assim, nesse trabalho os modelos de seleção de tratamento, tendo por base biomarcadores, apresentam um desempenho semelhante comparativamente a outros modelos existentes. A maioria destes modelos prognósticos foi baseada em características clínicas e biográficas dos pacientes com poucos biomarcadores. A associação de alguns biomarcadores que identificamos (p. ex., NT-pró-BNP, NUS, ST2, hemoglobina) com o risco de morte ou hospitalização por insuficiência cardíaca nestes pacientes é bem conhecida (9,10,30-37). No entanto, ainda não se conhece um valor preditor diferencial que permita distinguir os pacientes em que se consegue uma titulação bem-sucedida daqueles em que tal não é possível. Esta observação pode ser útil para identificar insuficiência cardíaca residual e alvos adicionais de tratamento nos pacientes com insuficiência cardíaca. Embora nossos modelos de seleção de tratamento orientados por biomarcadores apresentem desempenho comparável com outros modelos preditores, o desempenho destes modelos é ainda modesto, e estes apresentam largos intervalos de confiança. Neste estudo, apenas analisamos os benefícios e não levamos em conta os potenciais danos. Não titular poderá ser mais benéfico para um paciente; no entanto, o aumento da dose pode não se traduzir em dano.

Decidimos dicotomizar a titulação em bem-sucedida e sem sucesso. Na prática clínica, as doses atuais de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores variam consideravelmente. Como publicamos recentemente dados do estudo BIOSTAT-CHF, que demonstram que a titulação da dose para 50% a 99% das doses recomendadas de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores resulta em sobrevivência ou redução de hospitalização por insuficiência cardíaca comparáveis (21), consideramos os pacientes com titulação bem-sucedida quando >50% da dose recomendada foi alcançada após três meses de titulação.

A população no estudo BIOSTAT-CHF consiste principalmente em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, que provavelmente apresentam um benefício limitado da titulação da terapia com inibidores ECA/BRA e betabloqueadores. Estes pacientes podem sofrer agravamento, mesmo com pequenas doses de betabloqueadores ou podem experienciar hipotensão excessiva e agravamento da função renal com a utilização de inibidores ECA/BRA. O estudo BIOSTAT-CHF foi especialmente desenhado para registrar os motivos de não se aumentar a dose para as doses de tratamento recomendadas. Apenas em 26% e 22% dos pacientes para os inibidores ECA/BRA e betabloqueadores, tal foi causado por intolerância ao fármaco, motivada por disfunção de órgão. Na maioria dos pacientes, não foi dada uma razão específica (21). Essa análise suporta o conceito de que mesmo os pacientes menos clinicamente doentes podem não se beneficiar da titulação de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores.

Ocorreram diferenças hemodinâmicas significativamente díspares (frequência cardíaca e pressão arterial)

entre os pacientes que sofreram aumento de dose em >50% da dose de tratamento recomendada e aqueles em que isso não foi possível. Esse resultado pode sugerir que estas e outras variáveis foram pelo menos parcialmente responsáveis pelas diferentes doses de titulação alcançadas. Corrigimos estas diferenças por *propensity score matching* e pela ponderação da probabilidade inversa de tratamento.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Uma importante limitação desse estudo é que o tratamento da insuficiência cardíaca não foi atribuído de forma randomizada. A titulação dos inibidores ECA/BRA e betabloqueadores demonstrou ser benéfica em média em vários ensaios clínicos randomizados e tem sido adotada pelas diretrizes de insuficiência cardíaca da European Society of Cardiology. É no entanto intrigante que na prática clínica muitos pacientes não sejam titulados para >50% da dose recomendada. Tentamos ajustar para esse viés de indicação de tratamento, introduzido neste estudo BIOSTAT-CHF tipo coorte, por dois métodos estatísticos avançados geralmente aceitos: *propensity scoring* e ponderação pela probabilidade inversa de tratamento. Infelizmente não é possível testar se tal corrigiu suficientemente o viés de indicação de tratamento.

Uma segunda limitação é o grande número de biomarcadores que analisamos, que aumentou a hipótese de encontrar falso-positivos. Utilizamos a correção de Bonferroni dos valores de *p* e utilizamos modelos de regressão esparsos para minimizar o risco de sobreajustamento (*overfitting*). A penalização LASSO é conhecida por resultar em modelos de regressão excessivamente amplos (com muitas variáveis preditoras) (38). Como tal, nossos modelos podem ainda assim ser de algum modo mais abrangentes do que o necessário (em média >23 biomarcadores). Utilizamos uma técnica de divisão repetida da amostra para validar de forma cruzada o benefício e a estatísticas de ajuste para reduzir o efeito do sobreajustamento.

Uma terceira limitação da nossa análise foi que ignoramos os pacientes que faleceram nos primeiros três meses do período de titulação. Excluímos 151 mortes, e a sobrevivência em três meses foi de apenas 93%. Construímos um modelo preditivo para o risco de morte em três meses e descobrimos que o fator de crescimento fibroblástico 23, o NT-pró-BNP, o BNP, uma hemoglobina baixa, a troponina I, a ET1, o ST2, a WAP-4C e a proteína C-reativa foram os preditores de morte mais importantes nos três meses. Esta seleção de biomarcadores coincidiu, em grande parte, com o conjunto de biomarcadores que identificamos como prognósticos nos pacientes que não foram titulados com sucesso, tanto para os inibidores ECA/BRA quanto para os betabloqueadores. Assim, assumimos que os resultados apresentados não foram muito influenciados pela remoção das 151 mortes. Tivemos dados sobre a dose de ARM apenas após nove meses de acompanhamento. Isso introduz um viés adicional, porque conduziu à exclusão de ainda mais pacientes do que para as análises com inibidores ECA/BRA e betabloqueadores. Tentamos corrigir esse aspecto por ponderação por probabilidade inversa. Embora não nos seja possível testar se

tal foi suficiente, pensamos que os dados sobre os ARM adicionam informação importante aos nossos modelos.

Uma vez que nem todos os biomarcadores utilizados nos nossos modelos de seleção de tratamento foram medidos na coorte de validação do estudo BIOS-TAT-CHF com 1.728 pacientes, infelizmente não foi possível validar nossos resultados nessa coorte. No futuro, e quando estiverem disponíveis mais fundos, também pretendemos medir os biomarcadores em falta, de modo a validar nossos modelos de seleção de tratamento nessa coorte.

Encontramos diferenças substanciais entre os pacientes em que o modelo assumiu que não recebiam benefício da titulação dos inibidores ECA/BRA e os pacientes em que o modelo assumiu que não eram beneficiados com a titulação dos betabloqueadores. Os pacientes que não se beneficiavam de titulação dos inibidores ECA/BRA eram mais jovens, com valores mais baixos de BNP e NT-pró-BNP e maiores concentrações de hemoglobina. Por sua vez, os pacientes que não se beneficiavam da titulação dos betabloqueadores eram mais velhos, com valores mais elevados de BNP e NT-pró-BNP e menores concentrações de hemoglobina comparativamente aos pacientes que obtinham benefício da titulação. O NUS era mais elevado e a frequência cardíaca foi menor em ambos os pacientes que não se beneficiaram da titulação dos inibidores ECA/BRA e nos pacientes que não se beneficiaram da titulação dos betabloqueadores.

Outras possíveis limitações que não foram abordadas na nossa coorte são o fato de os nossos dados serem infelizmente limitados apenas a pacientes caucásios e de existir uma utilização muito limitada da terapia com dispositivos médicos. Isso possivelmente limitaria a utilização de nosso modelo de seleção com base em biomarcadores em uma população mais heterogênea. Não obstante, a porcentagem de terapia com dispositivos médicos é comparável ao estudo EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*), que recrutou pacientes ao mesmo tempo que o estudo BIostat-CHF (39).

Os biomarcadores preditivos de mortalidade ou hospitalização também foram acentuadamente diferentes entre os pacientes que foram ou não titulados com sucesso. Esse resultado poderia ser esperado uma vez que é provável que os biomarcadores relacionados com as vias dos inibidores da ECA, dos BRA e dos betabloqueadores se alterem substancialmente em função da titulação (40).

CONCLUSÕES

A opção pela titulação do tratamento orientada por biomarcadores nos pacientes com insuficiência cardíaca foi mais favorável com relação aos cenários hipotéticos nos quais todos os pacientes seriam titulados com sucesso com >50% da dose recomendada de inibidores ECA/BRA e betabloqueadores e ≥50% da dose de ARM. Estimamos que 1 em cada 50, 1 em cada 3 e 1 em cada 8 pacientes não se beneficiam da titulação com inibidores ECA/BRA, betabloqueadores ou ARM, mas os seus riscos de mortalidade e hospitalização não aumentam muito com a titulação. Devido à natureza deste estudo e às pequenas diferenças entre a escolha do tratamento com base em biomarcadores e o cenário no qual todos os pacientes teriam sido titulados com sucesso, sugerimos que a titulação seja sempre tentada nos pacientes com insuficiência cardíaca, o que deve conduzir à melhoria das terapias que salvam vidas em toda a Europa.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: Dr. Wouter Ouwerkerk, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, Postbus 22660, room J1B-207, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands. E-mail: w.ouwerkerk@amc.uva.nl.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO TRATAMENTO DOS PACIENTES E CAPACIDADES DE EXECUÇÃO DE PROCEDIMENTOS:

Nem todos os pacientes com insuficiência cardíaca se beneficiam da titulação das doses de tratamento dos medicamentos inibidores neuro-hormonais recomendados. Prever o benefício tendo por base perfis de biomarcadores individuais resulta em uma maior redução da mortalidade e/ou hospitalização por insuficiência cardíaca, embora a diferença seja pequena.

PERSPECTIVA TRANSLACIONAL: Estudos randomizados que comparam vários modelos para a seleção de tratamentos com base em biomarcadores podem ajudar na compreensão sobre a patogênese da insuficiência cardíaca e expandir as opções de tratamento

REFERÊNCIAS

1. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*, 325 (1991), pp. 293-302. Google Scholar
2. R. Garg, S. Yusuf. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*, 273 (1995), pp. 1450-1456. CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
3. M. Packer, M.R. Bristow, J.N. Cohn, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, 334 (1996), pp. 1349-1355. CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
4. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 353 (1999), pp. 9-13. Google Scholar
5. A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*, 283 (2000), pp. 1295-1302. CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
6. M. Packer, A.J.S. Coats, M.B. Fowler, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure

- N Engl J Med, 344 (2001), pp. 1651-1658
CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
7. P.A. Poole-Wilson, K. Swedberg, J.G.F. Cleland, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial Lancet, 362 (2003), pp. 7-13 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
8. M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J.S. Coats, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) Eur Heart J, 26 (2005), pp. 215-225 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
9. K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Eur Heart J, 29 (2008), pp. 2388-2442 View Record in ScopusGoogle Scholar
10. J.J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Eur J Heart Fail, 14 (2012), pp. 803-869 View Record in ScopusGoogle Scholar
11. P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution Eur J Heart Fail, 18 (2016), pp. 891-975 CrossRefGoogle Scholar
12. B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure N Engl J Med, 341 (1999), pp. 709-717 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
13. S. Stewart, K. MacIntyre, D.J. Hole, S. Capewell, J.J. McMurray More "malignant" than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure Eur J Heart Fail, 3 (2001), pp. 315-322 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
14. P.S. Jhund, K. Macintyre, C.R. Simpson, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people Circulation, 119 (2009), pp. 515-523 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
15. S. Stewart, I. Ekman, T. Ekman, A. Od n, A. Rosengren Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004) Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 3 (2010), pp. 573-580 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
16. A.A. Voors, W. Ouwerkerk, F. Zannad, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure Eur J Heart Fail, 2 (2017), pp. 429-436 Google Scholar
17. J.G.F. Cleland Contemporary management of heart failure in clinical practice Heart, 88 (Suppl 2) (2002), pp. ii5-ii8 View Record in ScopusGoogle Scholar
18. M. Komajda, F. Follath, K. Swedberg, et al. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment Eur Heart J, 24 (2003), pp. 464-474 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
19. P.R. Kalra, C. Morley, S. Barnes, et al. Discontinuation of beta-blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study Int J Cardiol, 167 (2013), pp. 2695-2699 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
20. A.A. Voors, S.D. Anker, J.G. Cleland, et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF Eur J Heart Fail, 18 (2016), pp. 716-726 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
21. W. Ouwerkerk, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study Eur Heart J, 38 (2017), pp. 1883-1890 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
22. F.S. Apple, R.H. Christenson, R. Valdes, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction Clin Chem, 45 (1999), pp. 199-205 View Record in ScopusGoogle Scholar
23. A.L. Straface, J.H. Myers, H.J. Kirchick, K.E. Blick A rapid point-of-care cardiac marker testing strategy facilitates the rapid diagnosis and management of chest pain patients in the emergency department Am J Clin Pathol, 129 (2008), pp. 788-795 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
24. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn Kmic: multivariate imputation by chained equations in R J Stat Softw, 45 (2011), pp. 1-67 Google Scholar
25. P.M. Grambsch, T.M. Therneau Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals Biometrika, 81 (1994), p. 515 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
26. L.C.Y. Liu, A.A. Voors, M.A.E. Valente, P. van der Meer A novel approach to drug development in heart failure: toward personalized medicine Can J Cardiol, 30 (2014), pp. 288-295 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
27. P. Schuetz, D. Aujesky, C. M uller, B. M uller Biomarker-guided personalised emergency medicine for all - hope for another hype? Swiss Med Wkly, 145 (2015), p. w14079 Google Scholar
28. B.G. Demissei, D. Postmus, L.C.Y. Liu, et al. Risk-based evaluation of efficacy of rolofylline in patients hospitalized with acute heart failure - Post-hoc analysis of the PROTECT trial Int J Cardiol, 223 (2016), pp. 967-975 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
29. W. Ouwerkerk, A.A. Voors, A.H. Zwinderman Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure J Am Coll Cardiol HF, 2 (2014), pp. 429-436 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
30. N. Iqbal, B. Wentworth, R. Choudhary, et al. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management Cardiovasc Diagn Ther, 2 (2012), pp. 147-164 View Record in ScopusGoogle Scholar
31. C. a Cauthen, M.J. Lipinski, A. Abbate, et al. Relation of blood urea nitrogen to long-term mortality in patients with heart failure Am J Cardiol, 101 (2008), pp. 1643-1647 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
32. K.S. Shah, A.S. Maisel Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction Heart Fail Clin, 10 (2014), pp. 471-479 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
33. R.W. Schrier Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure Circ Heart Fail, 1 (2008), pp. 2-5 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
34. P.P. Toth High-density lipoprotein and cardiovascular risk Circulation, 109 (2004), pp. 1809-1812 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
35. T.B. Horwich, G.C. Fonarow, M.A. Hamilton, W.R. MacLellan, J. Borenstein Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure J Am Coll Cardiol, 39 (2002), pp. 1780-1786 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
36. V.M. van Deursen, K. Damman, A.A. Voors, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure Circ Heart Fail, 7 (2014), pp. 35-42 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
37. R.A. de Boer, Q. Cao, D. Postmus, et al. The WAP four-disulfide core domain protein HE4: a novel biomarker for heart failure J Am Coll Cardiol HF, 1 (2013), pp. 164-169 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
38. J.Z. Musoro, A.H. Zwinderman, M.A. Puhon, G. ter Riet, R.B. Geskus Validation of prediction models based on lasso regression with multiply imputed data BMC Med Res Methodol, 14 (2014), p. 116 Google Scholar
39. F. Zannad, J.J.V. McMurray, H. Krum, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms N Engl J Med, 364 (2011), pp. 11-21 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
40. D.J. van Veldhuisen, S. Genth-Zotz, J. Brouwer, et al. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril J Am Coll Cardiol, 32 (1998), pp. 1811-1818

PALAVRAS-CHAVE inibidores ECA/BRA, betabloqueadores, biomarcadores, ARM, decisão de tratamento

APÊNDICE Para acessar uma se o expandida de resultados, bem como as tabelas e as figuras suplementares, por favor consulte a versão *online* deste artigo.