



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ALESSANDRA RODRIGUES SILVA**

**EFEITOS DO BLOQUEIO DUPLO DO SISTEMA-RENINA-  
ANGIOTENSINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E  
DISFUNÇÃO RENAL: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Brasília, 2017

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ALESSANDRA RODRIGUES SILVA

**EFEITOS DO BLOQUEIO DUPLO DO SISTEMA-RENINA-  
ANGIOTENSINA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E  
DISFUNÇÃO RENAL: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-  
ANÁLISE.**

ORIENTADOR: PROF. DR. FRANCISCO DE ASSIS ROCHA NEVES

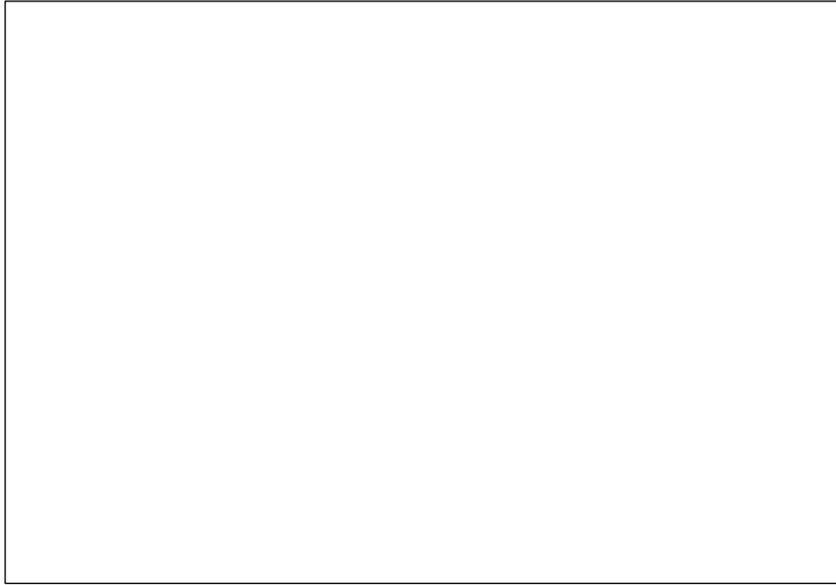
Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Área de Concentração: Fisiopatologia Médica.

Linha de Pesquisa: Prevalência, diagnóstico e prevenção de doenças crônico-degenerativas e genéticas.

Brasília, 2017

# FICHA CATALOGRÁFICA



ALESSANDRA RODRIGUES SILVA

EFEITOS DO BLOQUEIO DUPLO DO SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA  
EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DISFUNÇÃO RENAL:  
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Dissertação apresentada como requisito para a  
obtenção do Título de Mestre em Ciências da  
Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Professor Doutor Francisco de Assis Rocha Neves  
Presidente da banca  
Universidade de Brasília

---

Professora Doutora Eliete Neves da Silva Guerra  
Membro Titular  
Universidade de Brasília

---

Professor Doutor José Carlos Quinaglia e Silva  
Membro Titular (Externo ao Programa)  
Escola Superior de Ciências da Saúde

---

Professora Doutora Flora Aparecida Milton  
Membro Suplente  
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho à Carolina Taveira Amaral (in memoriam), amiga, farmacêutica, querida, de coração meigo e forte.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela força espiritual para a realização deste trabalho.

A toda minha família pelo orgulho, encorajamento e apoio; ao meu filho, pela paciência e compreensão pelas horas que me ausentei durante o mestrado; à minha mãe, pela compreensão, ajuda e carinho especial ao longo desse percurso; à minha tia, Miriam Machado, pelo incentivo aos meus estudos; ao meu primo, Dr. André Bertran, pelo exemplo e motivação para ingressar nesse caminho acadêmico; ao Daniel Teixeira, namorado, companheiro e amigo, por compartilhar dos momentos de felicidade e pela paciência e carinho nos momentos difíceis.

Ao Prof.Dr. Francisco de Assis Rocha Neves pelo grande apoio, orientação e incentivo ao meu desenvolvimento intelectual e profissional.

Ao Me. Alexande Goes Martini, pela parceria para a realização desse trabalho.

Às Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eliete Neves da Silva Guerra e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Graziela de Luca Canto por permitirem meu ingresso ao grupo de estudos de revisão sistemática enriquecendo meus conhecimentos para realização deste trabalho. Esta parceria fortaleceu a introdução dessa nova metodologia de pesquisa na Faculdade de Ciências de Saúde (FS), proporcionando interações com os colegas das áreas de odontologia, nutrição, enfermagem e medicina.

Ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, à Universidade de Brasília e, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo incentivo e desenvolvimento à pesquisa e pela concessão da bolsa de estudos.

## RESUMO

O bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) vem sendo amplamente utilizado para tratamento da insuficiência cardíaca (Insf.C.), melhorando significativamente a morbi-mortalidade desses pacientes. Essa inibição pode ser feita com inibidores da enzima conversora de angiotensina I (iECA), bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) ou inibidor direto da renina (IDR). A associação dos inibidores do SRA com intuito de bloquear o SRA mais efetivamente no tratamento da Insf.C. ainda é matéria controversa, já que efeitos adversos, como a piora da função renal são frequentes. Por essa razão, investigou-se, através da metodologia da revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR), os efeitos do uso do bloqueio duplo do SRA, BRA combinado a iECA ou alisquireno combinado à BRA ou iECA, em pacientes com Insf.C. portadores de disfunção renal. Foi realizada busca nos seguintes bancos de dados bibliográficos: Biblioteca Cochrane CENTRAL, EMBASE, LILACS (Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde), PubMed e Web of Science. Registos de ensaios clínicos: ICTRP (*WHO International Clinical Trials Registry Platform*) e NCT (Clinicaltrials.gov). Literatura cinzenta: Google Scholar, OpenGrey. Outros: Pesquisa manual de bibliografias de estudos incluídos. Foram coletadas 4.608 referências não duplicadas, destas, apenas três ECR foram selecionados para metanálise, totalizando 13.680 pacientes. Os desfechos analisados foram morte, morte cardiovascular (CV) e hospitalização por Insf.C., piora aguda da função renal, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), eventos adversos (piora da função renal, hipotensão e hipercalemia). A metanálise para a morte mostrou que o grupo submetido ao bloqueio duplo apresentou um hazard ratio (HR) 0,92 (0,84-1,01), porém sem significância estatística (p 0,07). Por outro lado, a metanálise demonstrou que o bloqueio duplo do SRA diminuiu significativamente a morte CV e hospitalização por Insf.C. em 11% (HR 0,89 – 0,83-0,99; p 0,0006), sem diferença entre os pacientes com e sem disfunção renal, com estudos homogêneos (I<sup>2</sup>-33%). Além disso, quando comparados com a monoterapia, os pacientes que utilizaram o bloqueio duplo apresentaram um aumento de 29% no risco para piora da função renal, 35% para hipercalemia e 28% para hipotensão. A análise da descontinuação do tratamento por efeito adverso demonstrou que a combinação terapêutica levou 3,59% dos pacientes (vs. 2,34% em monoterapia) a descontinuar

por piora da função renal, 3,37% (vs.1,72% em monoterapia) por hipercalemia e, 2,56% (vs. 1,58% em monoterapia) por hipotensão. Há poucos ECR sobre o assunto, não sendo possível analisar os dados referentes à proteinúria e TFG<sub>e</sub> ≥60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> devido a ausência de dados. A metanálise demonstrou que o bloqueio duplo do SRA diminui o risco de morte CV e hospitalização por Insf.C.. Como os eventos adversos são monitoráveis por exames de rotina e, a grande maioria dos pacientes não descontinuou o tratamento, a recomendação para uso do bloqueio duplo não deve ser formalmente contraindicada, devendo-se levar em consideração a relação de custo-benefício individual de cada paciente para sua utilização.

Palavras-chave: Revisão sistemática; Metanálise; Insuficiência Cardíaca; Disfunção Renal.

## ABSTRACT

Renin-angiotensin system (RAS) blockade has been widely used in heart failure (HF) treatment since it significantly improves the morbidity and mortality of these patients. Inhibition of RAS may be obtained by the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi), angiotensin II receptor blocker (ARB) or direct renin inhibitors (DRI). To effectively block RAS more efficiently in the treatment of patients with HF, it has been proposing the combination of two of these three classes of inhibitors. However, the use of double blockers RAS inhibitors in patients with HF is still controversial, since adverse effects such as worsening renal function are frequent. Therefore, it is critical to investigate the consequences of the use of double blocker RAS inhibitors, BRA combined with an ACEi or aliskiren in combination with BRA or an ACEi, in patients with HF that also display renal dysfunction, using the systematic review methodology. The search was performed in bibliography database: the Cochrane Library CENTRAL, EMBASE, LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), PubMed and Web of Science. Clinical trial registries: clinical trials: ICTRP (WHO International Clinical Trials Registry Platform) and NCT (Clinicaltrials.gov), Grey literature: Google Scholar, OpenGrey. Others: Handsearching of bibliographies from included studies. Of 4,608 nonduplicate records screened, three randomized trials were included for meta-analysis, totaling 13,680 patients. The outcomes analyzed were death, cardiovascular (CV) death or hospitalization, early worse renal function, estimated glomerular filtration rate (eGFR), adverse events (renal impairment, hypotension, and hyperkalemia). The meta-analysis for death showed that the patients submitted to double blocker RAS inhibitors displayed an HR of 0.92 (0.84-1.01), although this difference was not statistically significant ( $p$  0.07). On the other hand, meta-analysis demonstrated that patients in use of double blockers RAS inhibitors showed a significantly reduced 11% of CV death or HF hospitalization (HR 0.89-0.83-0.99,  $p$  0.0006) without difference between the groups of patients with and without renal dysfunction and homogeneous studies ( $I^2$ -33%). Besides, when compared to patients treated with monotherapy, patients who used double-blockers exhibited a 29% increase in risk for renal impairment, 35% increase for hyperkalemia, and 28% increase for hypotension. The rate of discontinuation of treatment by adverse side-effect was higher in the combination therapy. Discontinuing due to renal

impairment occurred in 3.59% (vs. 2.34% in monotherapy) discontinuing due to hyperkalemia was 3.37% (vs. 1.72% in monotherapy) and, was 2.56% (vs. 1.58% monotherapy) for hypotension. There are few ECRs on the subject. It was not possible to analyze data regarding proteinuria and eGFR  $\geq 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> due to lack of data. This meta-analysis demonstrated that dual blockade of RAS reduces the risk of CV death and HF hospitalization. Since adverse events are monitored by daily basis exams, and a large majority of patients did not discontinue treatment, the recommendation for the use of dual blockade inhibition of RAS should not be categorically contraindicated. It is recommended to evaluate the relationship of the cost-benefit ratio of each patient.

Keywords: Systematic review; Meta-analysis; Heart failure; Renal dysfunction.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Custo Total - Internações 2015 por insuficiência cardíaca.....	19
Figura 2 - Morbidade hospitalar 2015 – Insuficiência cardíaca. ....	20
Figura 3 – Custo das internações por insuficiência cardíaca e insuficiência renal...21	
Figura 4 – Via do Sistema-Renina-Angiotensina (SRA). ....	26
Figura 5 – Efeitos da angiotensina II nos rins, coração, cérebro e vasos sanguíneos. .....	27
Figura 6 – Inibição da via do Sistema-Renina-Angiotensina (SRA). ....	29
Figura 7 - Lógica da estratégia de busca PIC;. ....	42
Figura 8 - Fluxograma das etapas da revisão sistemática. ....	58
Figura 9 - Gráfico do risco de viés. Apresentando a análise do risco de viés pela ferramenta <i>The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias</i> . ....	65
Figura 10 -Sumário do risco de viés. Apresentando a análise do risco de viés pela ferramenta <i>The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias</i> .....	66
Figura 11 – Metanálise do evento morte com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).....	79
Figura 12 - Metanálise do evento morte com todos os participantes independente da função renal.....	80
Figura 13 - Metanálise do evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) .....	81
Figura 14 - Metanálise do evento adverso piora da função renal envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) .....	82

Figura 15 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por piora da função renal envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). .....	83
Figura 16 - Metanálise do evento hipercalemia envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).....	84
Figura 17 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por hipercalemia envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). .....	85
Figura 18 - Metanálise do evento hipotensão envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).....	86
Figura 19 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por hipotensão envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). .....	87
Figura S1 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por piora da função renal envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) com o estudo Val-HeFT desligado da análise por apresentar alta heterogeneidade. ....	136
Figura S2 - Metanálise do evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no modelo de efeito randômico. ....	137
Figura S3 - Metanálise de múltiplos tratamentos para comparar o efeito do bloqueio duplo no evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos com bloqueio duplo com BRA combinado a iECA e alisquireno combinado a BRA/iECA. ....	138

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Estratégia de busca cochrane CENTRAL. ....	46
Tabela 2 - Estratégia de busca Embase. ....	47
Tabela 3 - Estratégia de busca LILACS. ....	48
Tabela 4 - Estratégia de busca PubMed. ....	49
Tabela 5 - Estratégia de busca Web of Science.....	50
Tabela 6 - Estratégia de busca NCT. ....	51
Tabela 7 - Estratégia de busca ICTRP .....	51
Tabela 8 - Estratégia de busca Google Scholar. ....	52
Tabela 9 - Estratégia de busca OpenGrey. ....	52

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Etiologia da insuficiência cardíaca (Insf.C.).....	22
Quadro 2 - Etiologia da doença renal crônica (DRC). ....	24
Quadro 3 - Descrição da estratégia PICOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa; significado e definição para cada acrônimo. ....	34
Quadro 4 - Principais critérios de seleção para os estudos os estudos incluídos.. ...	60
Quadro 5 - Resumo da aplicação da ferramenta de avaliação de viés <i>The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias</i> .....	63
Quadro 6 - As características dos estudos incluídos.....	72
Quadro 7 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para os desfechos morte e primeiro evento mórbido) conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia. ....	73
Quadro 8 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para o desfecho morte cardiovascular (CV) hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia.....	74
Quadro 9 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para os desfechos de eventos adversos (piora aguda da função renal, hipocalemia/ hipercalemia, hipotensão) conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia. ....	75
Quadro 10 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para o desfecho alteração da a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia. ....	76
Quadro 11 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para os desfechos de eventos adversos (piora da função renal,hipercalemia, hipocalemia) e a descontinuação do tratamento comparando a combinação terapêutica versus a monoterapia nos pacientes envolvidos nos estudos independente de função renal.	

Suplemento - Quadro S1 - Artigos excluídos e razão de exclusão (n=91).....	119
Suplemento - Quadro S2 - Artigos e estudos clinicos sem resumo ou texto completo disponíveis. ....	133
Suplemento - Quadro S3 - Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE .....	138

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A&HCI	- <i>Arts &amp; Humanities Citation Index</i>
A.G.M	- Alexandre Goes Martini
A.R.S	- Alessandra Rodrigues Silva
ARIANA-CHF-RD	- <i>Additive Renin Inhibition with Aliskiren on renal blood flow and Neurohormonal Activation in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction</i>
ASTRONAUT	- <i>The Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes</i>
AT <sub>1</sub> R	- Receptor de angiotensina II tipo 1.
AT <sub>2</sub> R	- Receptor de angiotensina II tipo 2
ATMOSPHERE	- <i>The Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart Failure</i>
AVP	- Vasopressina
BIREME	- Biblioteca Regional de Medicina
BRA	- Bloqueadores dos receptores AT <sub>1</sub> de angiotensina II
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDR	- <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CHARM-Added	- <i>the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity–Added</i>
Chi <sup>2</sup>	- Qui-quadrado
Cochrane CENTRAL	- <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CPCI-S	- <i>Conference Proceedings Citation Index- Science</i>
CPCI-SSH	- <i>Conference Proceedings Citation Index - Social Science &amp; Humanities</i>
CV	- Cardiovascular
DeCS	- Descritores em Ciências da Saúde
df	- Graus de liberdade
DRC	- Doença renal crônica
ECA	- Enzima conversora da angiotensina
ECA2	- Enzima conversora de angiotensina 2
ELITE II	- <i>The Losartan Heart Failure Survival Study</i>

EMTREE	- <i>Embase subject headings</i>
EUA	- Estados Unidos da América
F.A.R.N	- Francisco de Assis Rocha Neves
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GRADE	- <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	- Hazard ratio
I <sup>2</sup>	- Índice de importância da inconsistência de Higgs
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IC	- Intervalo de confiança
ICFEN	- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal
ICFER	- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICTRP	- <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IDR	- Inibidor direto da renina
iECA	- Inibidores da enzima conversora da angiotensina
INRA	- Inibidor da neprilisina e dos receptores de angiotensina
Insf.C.*	- Insuficiência Cardíaca
LCZ696	- Sacubitril associado à valsartana
LILACS	- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MasR	- Receptor Mas
MDRD	- <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MESH	- <i>Medical Subject Headings</i>
NCBI	- <i>National Center for Biotechnology Information</i>
NCT	- <i>Number of clinical trial</i>
NIH	- <i>the National Institutes of Health</i>
NLM	- <i>U.S. National Library of Medicine</i>
NYHA	- <i>New York Heart Association</i>
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PRISMA	- Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
PROSPERO	- <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PubMed	- <i>Public MEDLINE</i>

\*Insf.C. foi definido como sigla para insuficiência cardíaca para não confundir com a sigla de intervalo de confiança (IC).

RevMan	- <i>Review Manager</i>
RR	- Risco relativo
RVP	- Resistência vascular periférica
SBN	- Sociedade Brasileira de Nefrologia
SCI-EXPANDED	- <i>Science Citation Index Expanded</i>
SRA	- Sistema-Renina-Angiotensina
SRAA	- Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SSCI	- <i>Social Sciences Citation Index</i>
TFGe	- Taxa de filtração glomerular estimada
Val-HeFT	- <i>The Valsartan Heart Failure Trial</i>
VALIANT	- <i>The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial</i>

# SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
1.1	EPIDEMIOLOGIA .....	19
1.2	DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (Insf.C.) .....	22
1.3	DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	23
1.4	SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA (SRA) NA FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DOENÇA RENAL CRÔNICA. ....	25
1.5	INIBIÇÃO DO SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA .....	29
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	32
2.1	OBJETIVO GERAL: .....	32
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	32
<b>3.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	33
3.1	PROTOCOLO E REGISTRO .....	33
3.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	33
3.3	FONTES DE INFORMAÇÃO .....	36
3.4	BUSCA .....	41
3.5	SELEÇÕES DOS ESTUDOS .....	53
3.6	PROCESSOS DE COLETA DE DADOS E ITENS DE DADOS.....	53
3.7	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO.....	54
3.8	MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO .....	55
3.9	SÍNTESE DOS RESULTADOS .....	55
3.10.	RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS.....	55
<b>4.0</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	57
4.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	57
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS .....	59
4.2.1	PARTICIPANTES .....	59
4.3	RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS.....	62
4.4	RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS E SÍNTESE DE RESULTADOS. ....	67
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	88

5.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS .....	88
5.2 LIMITAÇÕES .....	95
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>97</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>98</b>
<b>APÊNDICE .....</b>	<b>106</b>
APÊNDICE A - Identificação dos descritores no PubMed para definição do paciente/população (P), segundo estratégia PICO.....	107
APÊNDICE B - Identificação dos descritores no PubMed para definição do paciente/população (P), segundo estratégia PICO.....	109
APÊNDICE C - Identificação dos descritores no PubMed para definição da intervenção/comparador (I) / (C), segundo estratégia PICO.....	113
APÊNDICE D – Detalhamento dos resultados obtidos na busca realizada no Embase sem a aplicação do filtro “Artigos”. Número total de documentos e o número para cada tipo de documento encontrado. ....	118
<b>SUPLEMENTO .....</b>	<b>119</b>
Suplemento - Quadro S1 -Artigos excluídos e razão de exclusão.....	119
Suplemento – Quadro S2 - Artigos e estudos clinicos sem resumo ou texto completo disponíveis. ....	133
Suplemento – Quadro S3 - Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE .....	133
Figura S1 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por piora da função renal .....	136
Figura S2 - Metanálise do evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no modelo de efeito randômico.....	137
Figura S3- Metanálise de múltiplos tratamentos para comparar o efeito do bloqueio duplo no evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos com bloqueio duplo com BRA combinado a iECA e alisquireno combinado a BRA/iECA.....	138
<b>ANEXO .....</b>	<b>139</b>
PRISMA 2009 Checklist.....	140

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA

A Insuficiência Cardíaca (Insf.C.) é considerada uma pandemia global acometendo mais de 26 milhões de pessoas no mundo(1, 2). Nos Estados Unidos da América (EUA) a prevalência de adultos maiores de 20 anos é de 5,7 milhões, com probabilidade de aumento em 46% até 2030(3). O custo americano anual varia em torno de 30,7 bilhões de dólares(3), enquanto o dispêndio brasileiro foi de quase 294 milhões de reais com internações hospitalares em 2015(4), figura 1, para um total de 207.627 pacientes(4), figura 2.

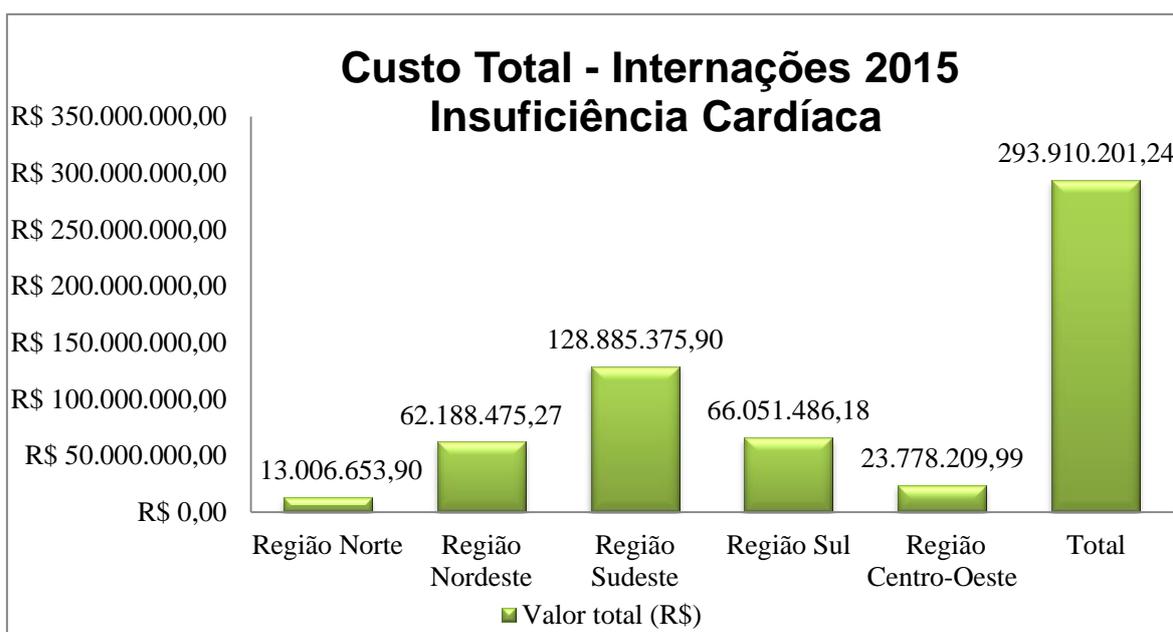


Figura 1- Custo Total - Internações 2015 por insuficiência cardíaca. Elaborada pela autora. Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)(4).

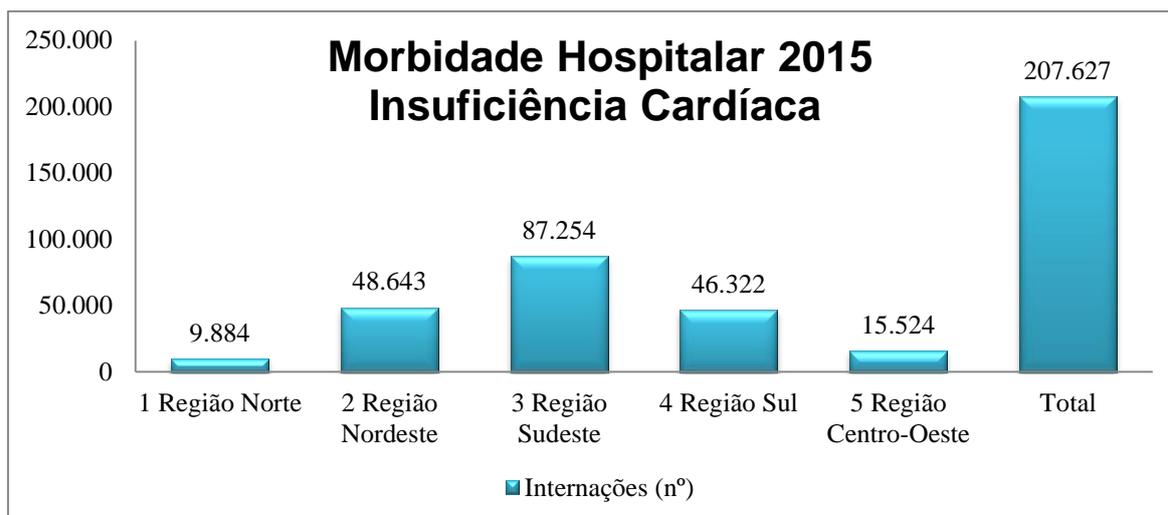


Figura 2 - Morbidade hospitalar 2015 – Insuficiência cardíaca. Elaborada pela autora. Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) (4).

Nos EUA, uma a cada nove mortes tem a menção de Insf.C. no atestado de óbito. Em 2013, foram relatados aproximadamente 65 mil mortes por Insf.C. como causa principal e, 300 mil óbitos com algum relato desta patologia(5), já no Brasil, em 2015, ocorreram 22.735 mortes por Insf.C.(4). Apesar desses números ainda serem altos, a taxa de mortalidade vem decaindo ao longo dos anos, principalmente devido à inclusão de novas terapias. Entretanto, um dos grandes desafios é o manejo terapêutico dos pacientes com Insf.C. associada a outras comorbidades(2).

Umas das principais doenças associadas à Insf.C. é a doença renal crônica (DRC), já que há muitos fatores de risco em comum para desenvolvimento dessas doenças(6, 7). Estima-se que entre 8 a 16% da população mundial é portadora da DRC(8, 9). Os dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) mostram que mais de 10 milhões de brasileiros possuem DRC, contudo acredita-se que esta informação seja subestimada devido à falta de notificação e diagnóstico da doença(10).

Em comparação com os EUA, a população que sofre de DRC chega a 20 milhões de indivíduos, ou seja, 10% da população de adultos(5). O impacto dessa doença em nossa população é nítido quando avaliamos o último censo realizado em 2015 pela SBN que evidenciou que mais de 111 mil pacientes em diálise no Brasil e que, além disso, 28.866 mil pacientes estão na fila para o transplante renal(10).

A prevalência da DRC em pacientes portadores Insf.C. varia em torno de 32-51%, sendo que a presença de DRC é um fator preditor de pior prognóstico para os pacientes com Insf.C. (7, 11-14). Em um estudo sueco envolvendo mais de 47 mil pacientes com insuficiência cardíaca mostrou grande prevalência de doença renal. Dentre os pacientes com Insf.C., 51% dos pacientes tinham taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) menor que 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> e 11% menor que 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, além do mais, a mortalidade foi inversamente proporcional a TFGe, ou seja, a mortalidade foi maior nos pacientes com função renal inferior(14).

Apesar dos dados do DATASUS não esclarecem o quantitativo de portadores de ambas as comorbidades é possível visualizar que as duas enfermidades apresentam alto índice de internações, gerando custos altos para o país(4). O número de internações hospitalares em carácter de urgência por insuficiência renal foi de 92.803 no ano de 2015, e o custo total de ambas as internações somam aproximadamente 578,5 milhões de reais(4) (figura 3).

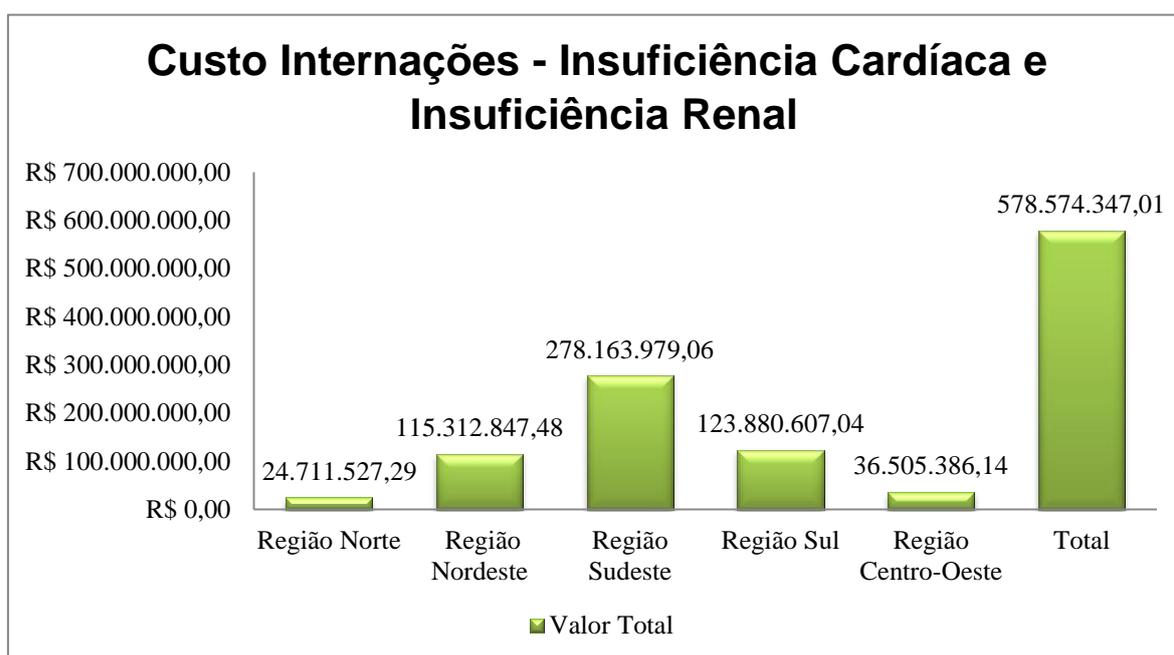


Figura 3 – Custo das internações por insuficiência cardíaca e insuficiência renal. Elaborada pela autora. Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) (4).

## 1.2 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (Insf.C.)

A Insuficiência Cardíaca é uma síndrome clínica caracterizada por uma disfunção do músculo cardíaco dificultando o enchimento e/ou ejeção ventricular o que leva à diminuição do suprimento sanguíneo tissular(15). Algumas condições prévias podem alterar a fisiologia e morfologia do miocárdio, reduzindo assim o débito cardíaco (quadro 1).

Essas alterações são geradas a partir de uma resposta compensatória com intuito de manter a função cardíaca necessária para atender às demandas metabólicas, assim, a redução do débito cardíaco gera um disparo de barorreceptores, estimulando a resposta eferente simpática que acarreta na liberação de epinefrina, nora-epinefrina e vasopressina ocorrendo um aumento da frequência cardíaca, aumento da resistência vascular periférica (RVP), e contratilidade, além de promover a ativação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) com retenção hídrica e aumento do remodelamento cardíaco(16).

Quadro 1 - Etiologia da insuficiência cardíaca (Insf.C.). Elaborada pela autora. Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia.(17)

<b><u>Etiologia da Insf.C.</u></b>	
<p><b><u>Hipertensão Arterial</u></b> Hipertensão arterial essencial Hipertensão arterial secundária</p>	<p><b><u>Doenças endócrinas:</u></b> Hipo/hipertireoidismo, diabetes, feocromocitoma, cushing, insuficiência adrenal, hipersecreção hormônio de crescimento.</p>
<p><b><u>Doença isquêmica:</u></b> Doença coronariana, infarto agudo do miocárdio, isquemia do miocárdio.</p>	<p><b><u>Deficiências Nutricionais:</u></b> Deficiência de selênio, tiamina, carnitina, obesidade, caquexia.</p>
<p><b><u>Doença Infecciosas:</u></b> Doença de Chagas, miocardiopatia do HIV</p>	<p><b><u>Infiltrativas:</u></b> Amiloidose, sarcoidose, hemocromatose</p>
<p><b><u>Cardiomiopatia:</u></b> Hipertrofica, dilatada, restritiva e displasia arritmogênica do ventrículo direito.</p>	<p><b><u>Extra- cardíacas:</u></b> Anemia crônica, fístula artério-venosa, beribéri, doença de Paget.</p>
<p><b><u>Drogas e Toxinas:</u></b> Álcool, cocaína, agentes citotóxicos, bloqueador de canal de cálcio, mercúrio, cobalto e arsênio.</p>	<p><b><u>Outras:</u></b> Doença renal crônica, periparto, doença pulmonar, arritmias.</p>

A Insf.C. pode ser caracterizada em duas formas conforme a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A Insf.C. com fração de ejeção reduzida menor que 50% (ICFER), antigamente nomeada insuficiência sistólica, e insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN), anteriormente insuficiência diastólica. Existem diversas diferenças estruturais e funcionais entre ICFEN e ICFER, a principal delas é quanto ao remodelamento cardíaco, enquanto a ICFEN se dá de forma concêntrica, a ICFER é excêntrica, entretanto, por vezes o paciente apresenta as duas disfunções(18, 19). Além, disso, usualmente a Insf.C. é classificada conforme a sintomatologia apresentada nos diversos estágios da doença.

A classificação mais utilizada é a proposta pela *New York Heart Association (NYHA)* que objetiva estratificar a Insf.C. pela capacidade funcional e de limitação às atividades rotineiras do indivíduo, assim também avalia a qualidade de vida dos portadores. Na classe I o paciente é assintomático, não apresentando fadiga, dispneia ou palpitação nas atividades cotidianas; na classe II há a ocorrência de sintomas nas atividades do dia-a-dia; na classe III há limitação acentuada a atividade física, apresentando sintomas em atividades menores, no entanto é assintomático ao repouso; e na classe IV ocorre o aparecimento de sintomas mesmo ao repouso com incapacidade de realizar qualquer atividade sem desconforto(5).

### 1.3 DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma doença caracterizada pela perda de função renal progressiva e irreversível, seja por lesão tubular e/ou glomerular(20). Há diversas maneiras de estimar a função renal do paciente, o padrão-ouro é através da depuração de inulina e mais recentemente pelo radioisótopo, iotalamato- $I^{125}$ , ou contraste não radioativo, ioexol(20). Todavia a utilização dessas técnicas é limitada na prática clínica pelo custo e complexidade de aplicação. Assim sendo, o marcador mais utilizado é a creatinina, produto residual da creatina degradada no músculo, que é livremente filtrada pelo glomérulo, com baixa secreção tubular e pouca reabsorção tubular, estimando de maneira aceitável a função renal através do cálculo da TFGe(21). A equação mais utilizada é a fórmula simplificada da

*Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) =  $186 \times \text{creatinina s\u00e9rica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 0,742$  (se mulher)  $\times 1,212$  (se afro-americano)(22).

Outro biomarcador que avalia a les\u00e3o renal \u00e9 a protein\u00faria, ou mais especificamente a albumin\u00faria. Considerando que no rim h\u00edgido as prote\u00ednas plasm\u00e1ticas n\u00e3o s\u00e3o filtradas pelo glom\u00e9rulo. A presen\u00e7a de albumin\u00faria (prote\u00edna em maior concentra\u00e7\u00e3o no plasma) indica a presen\u00e7a de les\u00e3o renal. A determina\u00e7\u00e3o da protein\u00faria visa estabelecer diagn\u00f3stico, progn\u00f3stico e avaliar a resposta terap\u00eautica(8, 21, 23).

Sendo assim, os crit\u00e9rios de defini\u00e7\u00e3o de DRC s\u00e3o; indiv\u00edduos com les\u00e3o renal  $\geq 3$  meses com ou sem altera\u00e7\u00e3o da TFGe, com altera\u00e7\u00f5es histol\u00f3gicas ou marcadores de les\u00e3o renal s\u00e9rico e/ou urin\u00e1rio, ou altera\u00e7\u00f5es nos exames de imagem; TFGe  $< 60$  mL/mim/1,73m<sup>2</sup> por  $\geq 3$  meses com ou sem les\u00e3o renal. A partir desses crit\u00e9rios a DRC pode ser classificada em cinco est\u00e1gios conforme a estimativa de filtra\u00e7\u00e3o glomerular do paciente: est\u00e1gio 1 - les\u00e3o renal com TFGe  $\geq 90$  mL/mim/1,73m<sup>2</sup>, est\u00e1gio 2 - les\u00e3o renal com TFGe 60-89 mL/mim/1,73m<sup>2</sup>, est\u00e1gio 3 - TFGe 30-59 mL/mim/1,73m<sup>2</sup>, est\u00e1gio 4 - TFGe de 15-29 mL/mim/1,73m<sup>2</sup> e est\u00e1gio 5 : TFGe  $< 15$  mL/mim/1,73m<sup>2</sup>. No \u00faltimo est\u00e1gio o paciente tem indica\u00e7\u00e3o de iniciar terapia de substitui\u00e7\u00e3o renal atrav\u00e9s de di\u00e1lise e ou transplante(20, 24).

As principais causas da DRC s\u00e3o m\u00faltiplas e se correlacionam com outras doen\u00e7as pr\u00e9-existentes.

Quadro 2 - Etiologia da doen\u00e7a renal cr\u00f4nica (DRC). Elaborada pela autora. Fonte: KDIGO(20)

<b><u>Etiologia da DRC</u></b>	
<p style="text-align: center;"><b><u>Doen\u00e7a glomerular prim\u00e1ria:</u></b>  Glomeruloesclerose segmentar e focal  Glomerulonefrite membranoproliferativa  Glomerulonefrite membranosa  Nefropatia por IgA  S\u00edndrome de Alport (nefrite heredit\u00e1ria)</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Doen\u00e7a glomerular secund\u00e1ria:</u></b>  Nefropatia diab\u00e9tica  Amiloidose  Glomerulonefrite p\u00f3s-infecciosa  Glomerulonefrite l\u00fapica  Glomerulonefrite associada ao HIV</p>
<p style="text-align: center;"><b><u>Nefrite tubulointersticial:</u></b>  Hipersensibilidade a f\u00e1rmacos  Metais pesados  Pielonefrite cr\u00f4nica  Nefropatia falciforme  Idiop\u00e1tica</p>	<p style="text-align: center;"><b><u>Doen\u00e7a c\u00edstica:</u></b>  Doen\u00e7a dos rins polic\u00edsticos  Doen\u00e7a medular c\u00edstica</p>

continua

<b><u>Nefropatias Obstrutivas:</u></b> Doenças prostáticas Nefrolitíase Fibrose retroperitoneal Congênito	<b><u>Doenças vasculares:</u></b> Nefroesclerose hipertensiva Estenose da artéria renal
---	---

conclusão.

#### 1.4 SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA (SRA) NA FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DOENÇA RENAL CRÔNICA.

O Sistema Renina-Angiotensina (SRA) é um sistema hormonal peptidérgico que promove a regulação hemodinâmica corporal, tendo um importante papel na homeostase do sistema cardíaco e renal(25). A influência desse sistema sobre as funções cardiovasculares e renais é extremamente ampla e complexa, envolvendo múltiplos mediadores, receptores e mecanismos de sinalização intracelular variados(26).

A cascata clássica do SRA inicia-se com a clivagem do angiotensinogênio pela renina, uma protease produzida pelas células justa-glomerulares situadas nos rins, e, em seguida ocorre a formação da angiotensina I que é subsequentemente clivada em angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina (ECA). A angiotensina II ativa o receptor de angiotensina II tipo 1 (AT<sub>1</sub>R) produzindo vasoconstrição, proliferação celular, hipertrofia, fibrose, além da estimulação para a secreção da aldosterona, aumentando a retenção hídrica e potencializando os efeitos supracitados(27) (Figura 4).

No entanto a angiotensina II também pode atuar alternativamente sobre o receptor de angiotensina II tipo 2 (AT<sub>2</sub>R) promovendo uma resposta oposta, como, vasodilatação, antiproliferação, anti-hipertrofia e antifibrose, assim contrabalançando os efeitos deletérios gerados pela ativação do AT<sub>1</sub>R(28) (figura 4). Além disso, mais recentemente foram descobertas outras vias de sinalização dessa cascata que se contrapõe a esses efeitos, como os efeitos mediados pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)(29). Esta enzima promove a degradação da angiotensina I e II, gerando peptídeos ativos do SRA como a angiotensina 1-7 que apresenta ações opostas as da angiotensina II(30).

Assim, o SRA pode ser entendido como um sistema com função dual vasoconstritor/proliferativo ou vasodilatador/antiproliferativo a depender do balanço entre a ECA e ECA2(26, 29-32). Os efeitos vasodilatador e antiproliferativo da angiotensina 1-7 é mediado pelo receptor Mas (MasR) (Figura 5)

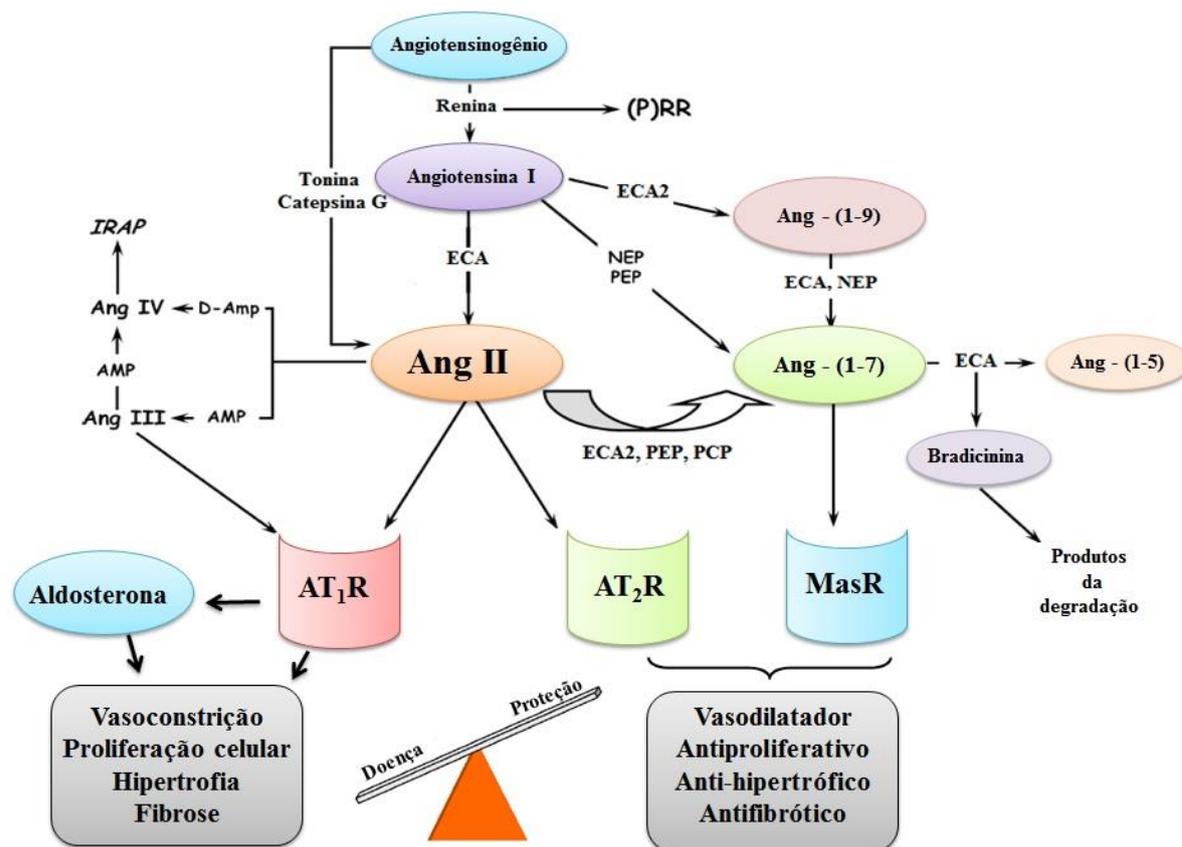


Figura 4 – Via do Sistema-Renina-Angiotensina (SRA). Ocorre à clivagem do angiotensinogênio pela renina, em seguida ocorre a formação da Ang I, que é subsequentemente clivada em Ang II pela ECA. A Ang II ativa o AT<sub>1</sub>R produzindo vasoconstrição, proliferação celular, hipertrofia, fibrose, além da estimulação para a secreção da aldosterona potencializando os efeitos da Ang II. Alternativamente a Ang II pode atuar sobre o AT<sub>2</sub>R promovendo uma resposta oposta, como, vasodilatação, antiproliferação, anti-hipertrofia e antifibrose, assim contrabalançando os efeitos deletérios gerados pela ativação do AT<sub>1</sub>R. A ECA2 promove a degradação da Ang I e II, gerando peptídeos ativos como a Ang 1-9 e Ang 1-7, esta atuando sobre o MasR que apresenta ações opostas as da ang II. A ECA degrada a Ang 1-9 em Ang 1-7 e esta em Ang 1-5, além disso, também degrada a bradicinina. A angiotensina II pode ser gerada diretamente pela clivagem do angiotensinogênio pelas enzimas tonina e catpsina G. A Ang II pode ser convertida em Ang IV e também em Ang III, podendo atuar no AT<sub>1</sub>R. Abreviaturas: ECA, enzima conversora da angiotensina; Ang, angiotensina; AMP, aminopeptidase; AT<sub>1</sub>R receptor de angiotensina II tipo 1; AT<sub>2</sub>, receptor de angiotensina II tipo 2; MasR, receptor Mas; D-Amp, dipeptidil-aminopeptidase; IRAP, aminopeptidase regulada por insulina; PCP, prolil-carboxipeptidase; PEP, prolil-endopeptidase; NEP, neutralendopeptidase e (P)RR, receptor da Renina/prorenina. Fonte: Santos, RA et al. 2008(29). Adaptado pela autora.

Entretanto, na vigência de um distúrbio do equilíbrio desse sistema, pode ocorrer uma supra ativação da via clássica do SRA levando aos efeitos deletérios. A

angiotensina II atua em diversos sistemas do organismo, como no cérebro, inibe o barorreflexo, estimula à liberação da vasopressina (AVP), atividade dipsogênica e simpática. Nos vasos sanguíneos estimula a angiogênese, trombose, vasoconstrição e, por conseguinte, contribui para a disfunção endotelial. No coração, promove hipertrofia do cardiomiócito e hiperplasia dos fibroblastos induzindo fibrose e arritmia cardíaca. Nos rins, provoca a retenção de sódio e água, favorecendo o processo de inflamação, hipertensão glomerular e glomeruloesclerose (26, 29-31) (Figura5).

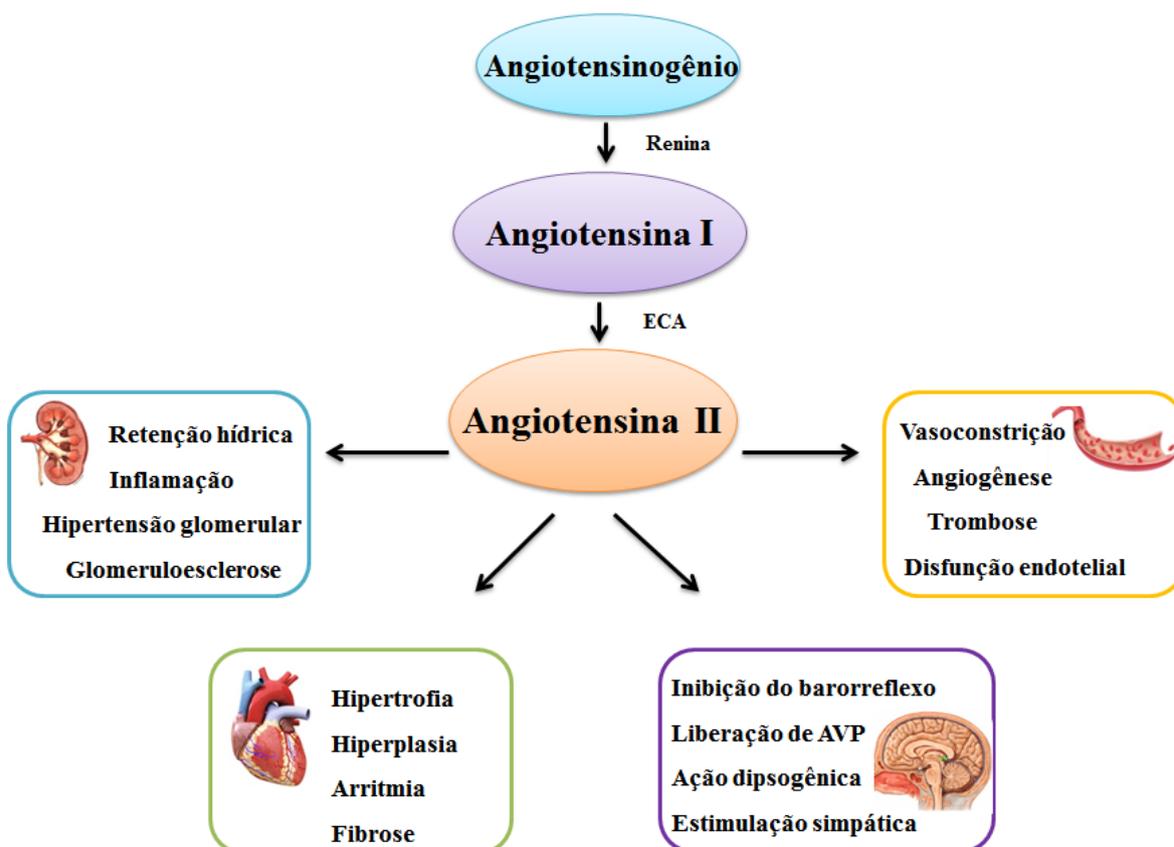


Figura 5 – Efeitos da angiotensina II nos rins, coração, cérebro e vasos sanguíneos. A angiotensina II atua em diversos sistemas do organismo, como no cérebro, inibe o barorreflexo, estimula a liberação da vasopressina (AVP), atividade dipsogênica e simpática; nos vasos sanguíneos estimula a angiogênese, trombose, vasoconstrição e, por conseguinte, contribui para a disfunção endotelial; no coração, promove hipertrofia do cardiomiócito e hiperplasia dos fibroblasto induzindo fibrose e arritmia cardíaca; no rim provoca a retenção de sódio e água, favorecendo o processo de inflamação, hipertensão glomerular e glomeruloesclerose. Fonte: Elaborado pela autora.

No coração, a soma dos efeitos descritos anteriormente pela angiotensina II ocasiona hipertrofia cardíaca e fibrose progredindo posteriormente para insuficiência cardíaca(26, 33-36).

Além do mais, o aumento da secreção de aldosterona tem outros efeitos deletérios além de reter sódio e água. A aldosterona estimula o receptor de

mineralocorticoide promovendo a síntese proteica, produção de colágeno tipo I, proliferação dos fibroblastos cardíacos favorecendo o aumento proteico/hipertrofia/fibrose dos miócitos cardíacos. Além dessas ações, a aldosterona aumenta a expressão dos receptores  $AT_1$  no coração potencializando os efeitos da angiotensina II(34, 37).

A importância dos efeitos da angiotensina II sobre o rim não se restringe somente a aumentar a retenção de sódio e estimular a inflamação e esclerose glomerular. A angiotensina II é também muito importante para regulação da hemodinâmica e filtração glomerular. Os receptores da angiotensina II estão dispostos em várias células presentes nos glomérulos, particularmente nas arteríolas aferente e eferente. Um aumento no tônus da arteríola aferente resulta na diminuição na pressão glomerular, ao passo que o aumento no tônus eferente promove uma elevação da pressão glomerular. Como o efeito vasoconstritor sobre a arteríola eferente é maior, o aumento da concentração de angiotensina II no glomérulo eleva a pressão do capilar intraglomerular e conseqüentemente a filtração glomerular(37-39).

Esses estímulos crônicos tornam o ciclo do SRA vicioso, levando a doenças cardíacas e renais de alta morbimortalidade. Por esse motivo, a introdução de terapias medicamentosas que inibem o SRA contribuiu de forma expressiva no tratamento das doenças cardiovasculares e renais. Atualmente os inibidores da ECA (iECA), os bloqueadores dos receptores  $AT_1$  de angiotensina II (BRA) e, mais recentemente, o alisquireno, inibidor direto da renina (IDR) são os fármacos disponíveis para inibição do SRA(40) (Figura 6).

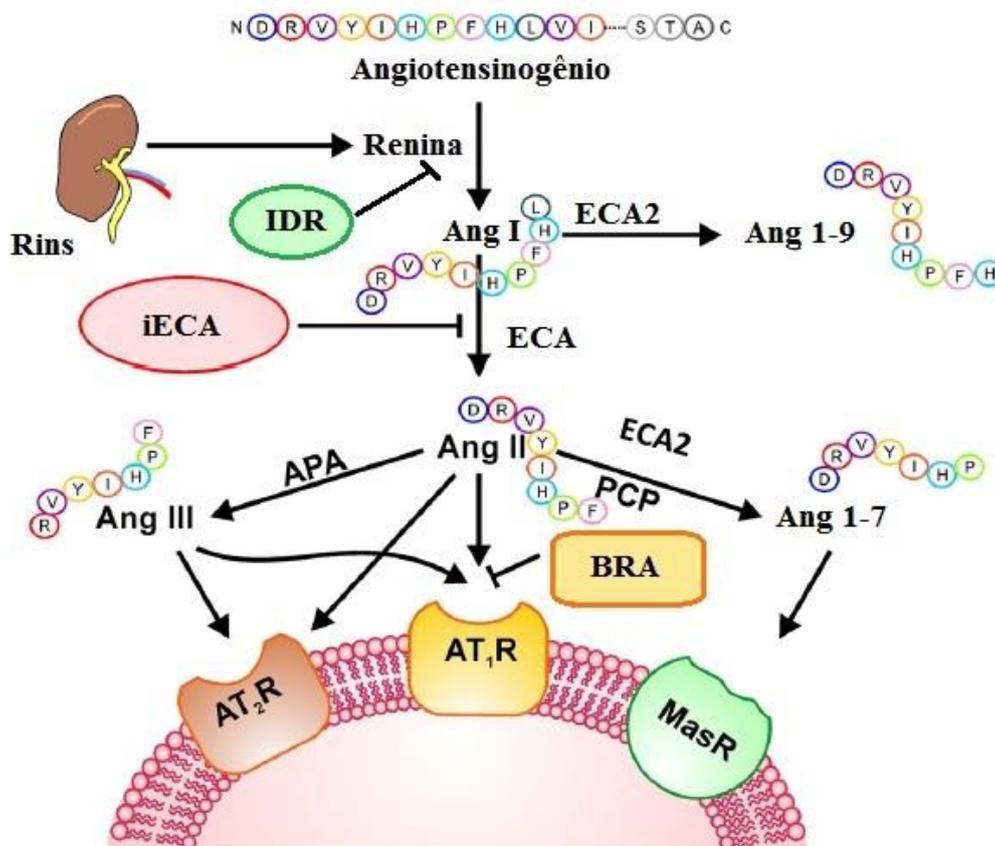


Figura 6 – Inibição da via do Sistema-Renina-Angiotensina (SRA). A figura mostra a via metabólica peptídica da angiotensina. O angiotensinogênio é clivado pela renina em Ang I em seguida, é clivado pela ECA em Ang II, por conseguinte pode ser degradado pela ECA2 em Ang 1-7. Ang II atua nos receptores AT1 e AT2. Ang 1-7 atua sobre os MasR contrabalanzando as ações Ang II. A inibição da via pode ocorrer na presença de alguns fármacos, por exemplo, o inibidor direto da renina (IDR), bloqueia a renina impedindo a conversão do angiotensinogênio em Ang I; O inibidores da ECA (iECA) que bloqueiam a formação da Ang II ao inibir a ECA; e os bloqueadores dos receptores AT1 de angiotensina II (BRA) que bloqueiam a atuação da AngII sobre o receptor AT1. Abreviaturas: ECA, enzima conversora da angiotensina; Ang, angiotensina; AT1R, receptor Ang II do tipo 1; AT2R, receptor Ang II do tipo 2; MasR, Ang (1-7) receptor Mas; PCP, proil-carboxipeptidase; APA, aminopeptidase A; IDR, inibidor direto da renina; BRA, bloqueadores dos receptores AT1 de angiotensina II; iECA, inibidores da ECA; Fonte: Patel,VB, et al. 2016(40). Adaptado pela autora.

### 1.5 INIBIÇÃO DO SISTEMA-RENINA-ANGIOTENSINA

O bloqueio do SRA vem sendo amplamente utilizado para tratamento da Insf.C. há mais de 20 anos, quando foi demonstrado que o uso de enalapril diminuiu a mortalidade cardiovascular e hospitalização de pacientes com Insf.C. em 26%(41). Posteriormente *The Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II)* confirmou que a inibição do SRA em pacientes com Insf.C. a partir da inibição do receptor de

angiotensina II foi tão eficaz quanto a inibição da enzima conversora de angiotensina, contudo apresentou uma melhor tolerabilidade(42).

Apesar da inclusão desses medicamentos ter melhorado significativamente a morbimortalidade de pacientes com Insf.C., esta ainda permanece alta, instigando novas abordagens terapêuticas, como o bloqueio combinado do SRA(43). O bloqueio dessa via não é absoluto quando se utiliza um único medicamento, seja iECA, BRA ou alisquireno. Assim, o uso isolado de qualquer um desses medicamentos não bloqueia totalmente a geração ou efeito da angiotensina II em função da presença de vias alternativas (28, 44). A fim de contornar esse problema, diversos estudos foram realizados com a associação de drogas que inibem o SRA nos portadores de Insf.C..

Nesse sentido, o estudo *the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity–Added* (CHARM-Added) mostrou que a adição de candesartana à terapia com iECA reduziu em 15% o risco de internação e morte por doença cardiovascular em pacientes com Insf.C., apesar de aumentar os níveis plasmáticos de creatinina(45). A análise de diferentes braços do CHARM revelou que 33 a 42,6% dos pacientes possuíam no início do estudo um TFGe < 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

Em outro estudo com 5010 participantes, *the Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT, 2001), observou-se que a adição da valsartana a pacientes com Insf.C. que já estavam em uso de iECA reduziu significativamente a mortalidade e os eventos mórbidos (morte por qualquer causa – como primeiro evento, hospitalização por Insf.C., parada cardíaca com ressuscitação, terapia intravenosa). No entanto, a piora da função renal foi observada em 1,1% no grupo valsartana e apenas 0,02% no grupo placebo (p < 0,001)(46).

Para avaliar melhor os benefícios do bloqueio duplo de SRA, outro estudo foi realizado com pacientes portadores de insuficiência cardíaca e/ou disfunção sistólica ventricular esquerda após infarto agudo do miocárdio (IAM). Os resultados do estudo *The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* (VALIANT), que envolveu 14.527 participantes, destes, 4.862 (33,5%) com TFGe <60mL / min / 1.73m<sup>2</sup> foi diferente do descrito anteriormente pelo Val-HeFT, pois a associação de valsartana ao captopril

não melhorou a mortalidade e aumentou a incidência de alguns eventos adversos como hipotensão e piora da função renal (47).

Outro bloqueio duplo do SRA com o uso do inibidor direto da renina, alisquireno, foi proposto na expectativa de que a inibição no início da cascata do SRA poderia acarretar benefícios maiores por oferecer uma nova abordagem de inibição do sistema (48, 49). No entanto, os estudos envolvendo o duplo bloqueio com alisquireno na Insf.C. não se mostraram muito promissores em relação à terapia convencional(50, 51). Os estudos *The Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes* (ASTRONAUT) e *The Aliskiren Trial to Minimize Outcomes in Patients with Heart Failure* (ATMOSPHERE) avaliaram o desfecho de morte cardiovascular e hospitalização por Insf.C. e seus resultados quanto à adição de alisquireno à terapia prévia com iECA ou BRA não mostraram benefício e houve mais eventos adversos comparados à monoterapia (50, 51).

Outros estudos continuaram a investigar se o bloqueio duplo do SRA poderia ser benéfico para o tratamento da Insf.C.. Contudo, os resultados continuaram a ser controversos. Até o momento somente duas revisões sistemáticas compararam o efeito do bloqueio duplo versus simples do SRA na morbimortalidade de pacientes com Insf.C. (52, 53). Analisando oito estudos, incluindo um total de 18.061 pacientes, Kuenzli et al concluíram que a combinação de BRA com iECA reduziu a hospitalização por Insf.C. mas não a hospitalização por qualquer causa, não tendo analisado a mortalidade cardiovascular. Em outra metanálise, realizada em 2013, foi observado que o duplo bloqueio de pacientes com Insf.C. não reduziu morte ou morte cardiovascular, contudo diminuiu a hospitalização por Insf.C.. Ademais, essas duas revisões sistemáticas apontaram que a terapia de bloqueio duplo aumentou o risco de efeitos adversos, principalmente piora da função renal, hipercalemia e hipotensão, sugerindo que o custo benefício para o uso da combinação terapêutica não seria justificável. Contudo, a maioria dessas revisões não analisou os efeitos do bloqueio duplo da SRA em pacientes com Insf.C. e doença renal crônica(54).

Nesta revisão sistemática e metanálise, comparou-se o efeito da terapia combinada dupla (BRA mais iECA ou alisquireno mais iECA ou BRA) sobre pacientes com Insf.C. com e sem disfunção renal quanto a morte, morte cardiovascular e hospitalização por Insf.C. e eventos adversos.

# 1. OBJETIVOS

## 2.1 OBJETIVO GERAL:

O objetivo deste trabalho é investigar, utilizando a metodologia da revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, os efeitos do bloqueio duplo do SRA (BRA combinado à iECA ou alisquireno adicionado a terapia de BRA ou iECA) em comparação a monoterapia (iECA ou BRA) em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção renal.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Comparar os resultados do bloqueio duplo do SRA versus monoterapia em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção renal para os desfechos:

1. Morte
2. Morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca
3. Eventos adversos:
  - 3.1 Piora da função renal
  - 3.2 Hipotensão
  - 3.3 Hipercalemia.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 3.1 PROTOCOLO E REGISTRO

A elaboração do protocolo da revisão sistemática foi realizada pela primeira revisora seguindo as recomendações do “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*”(55) e aprovado pelos demais revisores. A importância da elaboração de protocolo é pré-estabelecer os critérios de seleção dos estudos bem como os desfechos esperados para a análise, assim minimizando os possíveis vieses no desenvolvimento da revisão sistemática. O registro do protocolo em base de dados internacional sinaliza à comunidade científica que está sendo executada uma revisão sistemática em determinado assunto, evitando assim, a duplicação de esforços, além de esclarecer a metodologia programada para a realização do trabalho.

Registrou-se o protocolo da revisão sistemática no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)* desenvolvido pelo *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* da *University of York*, sendo identificado pelo código CRD42015029351(56). O acesso se dá pelo endereço eletrônico: <[http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42015029351](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015029351)>

### 3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A elaboração da questão norteadora da pesquisa foi desenvolvida pela revisora observando a relevância do assunto na prática clínica. A pergunta: “O bloqueio duplo do Sistema-Renina-Angiotensina (BRA combinado à iECA ou alisquireno adicionado a terapia de BRA ou iECA) comparado a monoterapia (iECA ou BRA) pode beneficiar a sobrevivência de pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal sem efeitos adversos importantes?”. Baseou-se na estratégia PICOS ( P – população, I – intervenção, C- comparação, O – *outcomes* “desfechos/resultados”, S – *Study of type* “tipo de estudo”) a fim de ordenar a questão e a busca nas bases de dados (quadro 3.) A estratégia PICOS visa organizar os termos-chave para realizar uma busca bibliográfica baseada em evidências.

Quadro 3 - Descrição da estratégia PICOS para a elaboração da questão norteadora da pesquisa; significado e definição para cada acrônimo. Elaborado pela autora

PICOS (Acrônimo)	Significado	Definição
P	População/Pacientes	Portadores de Insuficiência cardíaca com doença renal crônica/disfunção renal
I	Intervenções	1. Bloqueador do receptor da angiotensina ii (BRA) combinado a um inibidor da enzima de conversora da angiotensina (iECA) 2. BRA combinado ao alisquireno 3. iECA combinado ao alisquireno
C	Comparador	Monoterapia (BRA ou iECA)
O	<i>Outcomes</i> (desfechos/resultados)	Primários: morte, morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. Secundários: piora da função renal, hipercalemia, hipotensão.
S	<i>Study of type</i> (tipo de estudo)	Ensaio clínico randomizado

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos em equipe conforme a estratégia PICOS. Para a inclusão dos artigos, os seguintes critérios foram seguidos:

1. População portadora de insuficiência cardíaca e doença renal crônica/disfunção renal. Disfunção renal definida como TFGe menor que 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Para efeito de comparação, os pacientes com TFGe maior ou igual a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> foram classificados como sem disfunção renal.

2. Intervenção com bloqueio duplo do sistema renina angiotensina (BRA+ iECA ou alisquireno + BRA ou alisquireno + iECA)
3. Comparação da intervenção com a monoterapia (iECA, BRA ou alisquireno)
4. Análise de pelo menos um desfecho pré-estabelecido (mortalidade, hospitalização, taxa de filtração glomerular, proteinúria, piora aguda da função renal, índice de massa ventricular, pressão arterial e potássio plasmático)
5. Estudos clínicos randomizados e/ou estudos observacionais

Os critérios de exclusão foram divididos em duas fases para a organização sistemática da busca, sendo a fase 1, a leitura dos títulos e resumos e, a fase 2, a leitura completa dos artigos selecionados na fase 1.

Fase 1 – critérios de exclusão pela leitura dos títulos e resumos dos artigos:

1. Estudos com mulheres grávidas;
2. Estudos envolvendo crianças;
3. Ensaio clínico em fase I ou II;
4. Estudos experimentais (in vitro ou in vivo);
5. Revisões, jornais, opiniões pessoais, capítulos de livros, diretrizes, resumos de conferências;
6. Tripla terapia (iECA combinado à BRA combinado à alisquireno) descrita no título e/ou resumo;
7. Intervenção com espironolactona (antagonista dos receptores de mineralocorticoides) ou outro medicamento ou procedimentos médicos;
8. Estudos que tenham excluído portadores de insuficiência cardíaca ou doença renal com explicitando esse critério no título ou resumo;
9. Estudos envolvendo apenas monoterapia (iECA, BRA, alisquireno) descrito no título e/ou resumo;
10. Artigos envolvendo participantes em hemodiálise descritos no título e/ou resumo.

Fase 2 – critérios de exclusão pela leitura do texto completo dos artigos:

1. Revisões, jornais, opiniões pessoais, capítulos de livros, diretrizes, resumos de conferências;
2. Estudos envolvendo apenas monoterapia (iECA, BRA, alisquireno)

3. Estudos com indivíduos portadores de apenas insuficiência cardíaca ou doença renal;
4. Intervenção com espironolactona (antagonista dos receptores de mineralocorticoides) ou outro medicamento ou procedimentos médicos;
5. Tripla terapia (iECA combinado à BRA combinado à alisquireno)
6. Dados insuficientes para análise.
7. Artigos envolvendo participantes em hemodiálise

### 3.3 FONTES DE INFORMAÇÃO

Para a realização da busca selecionou-se cinco bases de dados bibliográficas, duas bases de registro de estudos clínicos - *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane CENTRAL) disponível pela *The Cochrane Library*, Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Public MEDLINE* (PubMed), Principal Coleção do Web of Science (Web of Science), NCT (*number of clinical trial*) disponível no site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP). Além de duas bases de dados da literatura cinzenta - Google Scholar, OpenGrey.

Para cada base de dados desenvolveu-se uma estratégia de busca específica a fim de delimitá-la acerca da questão norteadora (Tabelas 1 a 9). Após a realização da fase 1, foi realizada a busca manual por artigos não contemplados na pesquisa pelas bases de dados dentro dos artigos que cumpriram os critérios de seleção da fase 1.

#### 3.3.1 Cochrane CENTRAL

A Cochrane é uma rede de pesquisadores e outros interessados em saúde que se organizam em grupos temáticos em saúde, a fim de realizar revisões sistemáticas com alto nível de evidência publicadas online na Cochrane Library. A Cochrane Library é uma base de dados composta por seis bancos de dados com diferentes tipos de estudos. A CENTRAL é uma base de dados contida na Cochrane Library incluindo ensaios clínicos randomizados e quase-randomizados. Os resumos e

informações bibliográficas são apresentados com livre acesso, no entanto poucos artigos na íntegra estão disponíveis para acesso pela base(57). A CENTRAL utiliza o vocabulário controlado *Medical Subject Headings* (MESH) da *U.S. National Library of Medicine* (NLM) usados para indexar os artigos. O acesso à CENTRAL pode ser realizado por meio do endereço eletrônico *Cochrane Library* no endereço <http://www.cochranelibrary.com/>.

### 3.3.2 Embase

O Embase é uma base de dados com mais de 31 milhões de registros, provenientes de mais de 8,5 mil revistas científicas do tesouro *Embase subject headings* (EMTREE), que engloba também as nomenclaturas MeSH. As referências indexadas estão identificadas por termos chaves, denominados EMTRE, além disso inclui o conteúdo do MEDLINE. O Embase possui um recurso de pesquisa para executores de revisões sistemáticas utilizando a estratégia PICOS(58). O acesso a essa base de dados é restrito aos assinantes/intituições assinantes do Embase. A assinatura pode ser realizada pelo site <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>.

### 3.3.3 LILACS

A LILACS foi criada em 1982 para suprir a necessidade de reunir a literatura científica e técnica em saúde da América Latina e Caribe, com o objetivo de proporcionar acesso e visibilidade as publicações científicas. Atualmente, participam 27 países, com 906 periódicos e mais de 630 mil artigos indexados. A base de dados é trilingue (português, inglês e espanhol) e a busca pode ser realizada utilizando os termos nesses idiomas, além disso a base de dados cataloga os artigos com termos-chave denominados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)(59). O acesso ao LILACS é livre e pode ser realizado por meio da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) pelo endereço eletrônico: <http://www.bireme.br/php/index.php> ou diretamente pelo site <http://lilacs.bvsalud.org/>.

### 3.3.4 PubMed

O PubMed é uma base de dados com mais de 26 milhões de citações e textos completos da literatura em ciências da saúde, desenvolvido pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), da NLM. O PubMed engloba a MEDLINE, uma ampla base de dados em saúde, criada em 1964, com citações de 1946 até o presente momento(60). Os termos de busca catalogados por assunto são denominados termos MESH, que podem ser consultados utilizando a aba MESH no endereço eletrônico do PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. O acesso a pesquisa e informações bibliográficas é gratuito, no entanto o acesso ao conteúdo dos artigos é responsabilidade de cada revista científica. O acesso ao conteúdo pode ser feito pelo Portal de Periódicos CAPES, <http://www.periodicos.capes.gov.br/>, que assina diversas revistas científicas, e o também pelo site <http://sci-hub.bz/> hospedado na Rússia, que fornece o acesso gratuito em massa das publicações científicas.

### 3.3.5 Web of Science

A Web of Science pode ser acessada por meio do Portal de Periódicos CAPES, <http://www.periodicos.capes.gov.br/>, que realizou a assinatura junto à Thomson Reuters Scientific oferecendo assim o acesso à coleção principal da base de dados Web of Science. A Web of Science disponibiliza citações de aproximadamente 12.000 periódicos. Com ferramentas de avaliação para análise de citações, referências, índice h, permitindo análises bibliométricas.

A pesquisa pela Web of Science oferece a possibilidade de pesquisa por meio de 5 coleções: *Science Citation Index Expanded* (SCI-EXPANDED). *Social Sciences Citation Index* (SSCI); *Arts & Humanities Citation Index* (A&HCI) -; *Conference Proceedings Citation Index- Science* (CPCI-S) e *Conference Proceedings Citation Index - Social Science & Humanities* (CPCI-SSH), com disponibilidade de acesso desde 1945, 1956, 1975, 1991, 1991 até os presentes dias, respectivamente(61).

### 3.3.6 NCT (number of clinical trial)

O NCT é um banco de dados de registros e resultados de estudos clínicos conduzidos em todo o mundo com suporte público e privado de participantes

humanos envolvendo uma ampla gama de doenças e condições, com informações disponíveis aos profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes. Atualmente possui mais de 231 mil registros de estudos de 194 países. O website é mantido pela *the National Library of Medicine* (NLM) localizado na *the National Institutes of Health* (NIH). A ferramenta de busca avançada oferece pesquisa por meio dos campos: condições (doenças, desordens, síndromes etc.), intervenções, desfechos entre outros critérios(62). O acesso é livre sendo realizado pelo endereço eletrônico <https://clinicaltrials.gov/>.

### 3.3.7 International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

A ICTRP é uma rede de registros de ensaios clínicos pertencente à Organização Mundial de Saúde (OMS), criado em 2006 após ser evidenciado a demanda de uma plataforma de registros de ensaios clínicos na Assembléia Mundial de Saúde de 2005. O ICTRP não é uma base de registro e sim, uma rede que engloba os dados de bases de registros de ensaios clínicos mundiais. A OMS considera o registo de ensaios clínicos como a publicação de um conjunto de informações internacionalmente acordadas sobre o desenho, conduta e administração dos estudos clínicos. Os ensaios registrados contidos na plataforma devem cumprir critérios padrão-ouro estabelecido pela OMS, categorizados como, conteúdo; qualidade e validade; acessibilidade; identificação; capacidade técnica, administração e governança (63). A busca avançada permite a pesquisa por meio de condições e intervenções entre outros campos. O acesso é pelo site <http://apps.who.int/trialsearch/>.

### 3.3.8 Literatura cinzenta

A literatura cinzenta compõe documentos/publicações produzidos por agências governamentais, institutos, academias, empresas e indústrias que independem de editores científicos ou comerciais. Essa etapa de pesquisa é recomendada ao realizar revisões sistemáticas já que, a pesquisa na literatura cinzenta pode ampliar o espectro de evidências disponíveis. Pode ser acessada no Google acadêmico e *OpenGrey*.

### 3.3.8.1 Google Acadêmico (*Google Scholar*)

O Google Acadêmico (*Google Scholar*) provê, de maneira simples e de livre acesso, a realização de buscas abrangentes na literatura acadêmica. As pesquisas podem ser realizadas em diversas áreas englobando, artigos, teses, livros, resumos e opiniões de tribunais, de editores acadêmicos, sociedades profissionais, repositórios on-line, universidades e outros sites(64). Seu acesso pode ser realizado pelo endereço eletrônico: <https://scholar.google.com.br>.

### 3.3.8.2 *OpenGrey*

O *OpenGrey* é uma base de dados multidisciplinar europeia criada em 1980, com um sistema de informações em inglês sobre literatura cinzenta. O acesso é aberto ao público, incluindo mais de 700 mil referências bibliográficas de literatura cinzenta, por exemplo: relatórios técnicos ou de pesquisa, teses de doutorado, trabalhos de conferência, publicações oficiais, entre outras; produzidas no continente europeu, abrangendo as áreas ciências, tecnologia, ciências biomédicas, economia, ciências sociais e humanas(65). O acesso pode ser realizado pelo site: <http://www.opengrey.eu/>.

### 3.3.9 Busca manual

A busca manual é uma maneira de realizar uma pesquisa minuciosa, porém sem uma estratégia de busca definida, a fim de contornar limitações intrínsecas a busca eletrônica, como por exemplo, artigos que foram publicados apenas em meio físico ou artigos que mesmo publicados não contém os termos de pesquisa relevantes/termos indexados no título e resumo selecionados na busca. A busca manual pode conter a pesquisa de outras citações localizadas nas referências dos artigos de interesse, leitura de relatórios publicados em revistas e jornais, artigos encontrados na web ou recebidos por correspondência eletrônica, entre outros. Apesar desse tipo de pesquisa não ser gerido por uma estratégia de busca os artigos selecionados devem obrigatoriamente seguir os critérios de seleção do protocolo pré-estabelecido(66).

### 3.4 BUSCA

A seleção dos termos da busca foi realizada através dos termos descritores padronizados e não padronizados em cada base de dados selecionada. Identificaram-se os descritores padronizados para cada base de dados realizando uma busca primária nos campos MESH nas bases Cochrane CENTRAL e PubMed; DECS na base LILACS e EMTREE *terms* para a base de dados Embase. Os sinônimos dos termos padronizados bem como algumas palavras chaves descritas em artigos previamente conhecidos foram incluídos para sensibilizar a busca. Os termos estão no idioma inglês, exceto para o LILACS que também admite português e espanhol.

A busca manual teve como foco principal à pesquisa nas citações dos artigos selecionados na fase 1, sendo realizada de maneira independente pelos dois revisores seguindo os critérios de elegibilidade proposto para a fase 1. Em casos de discordância, o terceiro revisor foi mobilizado para resolver em consenso.

Os descritores principais da estratégia de busca foram testados no campo busca simples no PubMed a fim de identificar os detalhes da busca, (apêndice A a C) e a necessidade de inclusão de novos termos na busca avançada. Assim, os descritores principais da busca foram combinados com seus termos de entrada (*Entry Terms*) ou sinônimos conforme detectados na árvore de termos MESH, DeCS e EMTREE.

Após a seleção de todos os termos para a busca, construiu-se a estratégia de busca específica para cada base de dados. Utilizaram-se aspas nos termos compostos das palavras-chave selecionadas. Na estratégia de busca apenas descritores da população, intervenção e comparação foram pesquisados, já que os descritores de desfecho nem sempre estão presentes no título e resumo podendo limitar a pesquisa conforme a recomendação do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

O cruzamento dos descritores selecionados ocorreu por meio dos operadores booleanos AND e OR. Para os descritores da população primeiro foi feita a combinação entre os descritores e sinônimos para determinada doença com o operador lógico OR a fim de obter a união entre eles, em seguida o cruzamento inicial dos termos descritores para insuficiência cardíaca e doença renal com o

operador AND com o objetivo de selecionar artigos com a interseção das duas doenças. Posteriormente, realizou-se a união (OR) entre os descritores para cada segmento do PIC e a combinação entre os termos da população, da intervenção/comparador com a interseção (AND). A figura 7 demonstra a lógica da estratégia de busca, sendo que no primeiro diagrama há a combinação dos termos descritores da população e, no segundo diagrama há o conjunto da interseção das populações alvo (cor amarela) combinado com a intervenção e comparador. O objetivo da estratégia de busca é selecionar os artigos da interseção representados pela cor verde.

Não se utilizou o operador booleano NOT por orientação do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, já que pode ocorrer restrição no rastreamento dos artigos(66). As palavras colocadas entre aspas são pesquisadas como frase exata contida no título, resumo, ou palavra-chave. Não houve restrição da busca por idioma ou data de publicação.

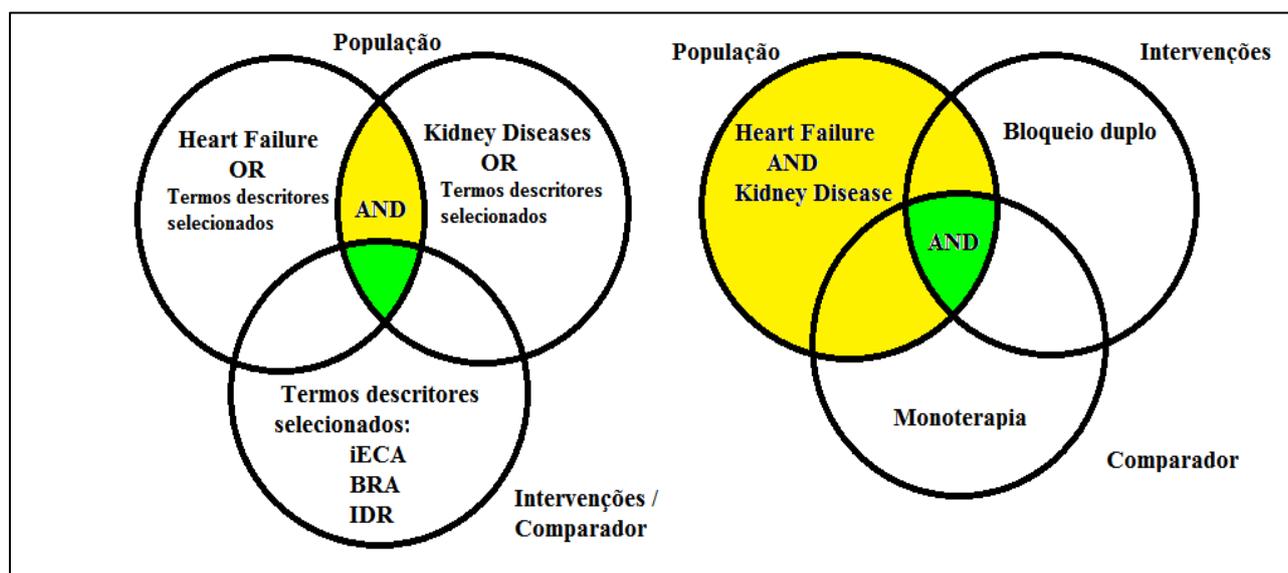


Figura 7 - Lógica da estratégia de busca PIC; O cruzamento de *Heart Failure* combinado com os termos descritores selecionados com o operador booleano OR repetindo-se para cada item do PIC. Depois se combinou os termos descritores da população alvo com o operador AND obtendo-se o conjunto em cor amarela, depois se combinou com os termos descritores para intervenção e comparação desejando obter os artigos da interseção em cor verde. iECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA – Bloqueadores dos receptores da angiotensina II; IDR – inibidores direto da renina (alisquireno).Fonte: Elaborado pela autora.

A busca realizada na Cochrane CENTRAL, tabela 1, utilizou os termos MeSH incluídos na etapa da seleção dos termos e seus sinônimos pesquisados na busca primária na base de dados PubMed. A pesquisa foi realizada através da aba de busca avançada. É necessário entrar na aba “*Medical Term (MeSH)*” e digitar o termo de interesse para então adicioná-lo a linha da busca avançada. Nessa etapa pode-se selecionar a opção “*Explode all tree*” para inserir termos específicos automaticamente ampliando a busca (modo expandido). Em diante, as palavras-chave foram introduzidas em uma nova linha entre aspas, sendo posteriormente combinadas entre si com OR. Repetiu-se o processo para cada PIC e então se combinou as linhas PIC com AND para encontrar as citações envolvendo a interseção dos termos de interesse.

O Embase possui uma opção de pesquisa através da metodologia PICOS. Assim sendo, entrou-se nesta opção para procurar os termos Emtree e adicioná-los no modo expandido. Os sinônimos e palavras-chave são apresentados automaticamente e podem ser selecionados conforme a preferência. A tabela 2 mostra os termos selecionados na busca realizada no Embase, os termos Emtree são identificados como ‘palavra/exp’. Todos os termos são automaticamente incluídos com aspas simples, não havendo diferença entre a aspa simples (‘) e aspas compostas (“). Foi aplicado o filtro *Article* nos resultados para melhor gerenciamento das citações, pois o número era excessivamente grande, assim excluindo as citações classificadas como revisões, resumos de conferência, artigo de conferência, editoriais, nota, pequeno inquérito, artigos em fase de publicação, carta, revisão de conferências, capítulo de livro( apêndice D ).

O LILACS, tabela 3, por ser uma base trilingue, admite a consulta por termos em inglês, português ou espanhol. Os termos chamados DeCS estão disponíveis nesses três idiomas. Assim sendo, para ampliar a busca os três idiomas foram utilizados, combinados entre si. A pesquisa utilizou o campo título, resumo e assunto, os termos DeCS são representados por mh e as palavras-chave por *Text Words (tw)*, todos colocados entre aspas. Os parênteses são inseridos conforme a introdução dos termos e linhas PIC, servindo para ordenar os termos de maneira lógica a fim de encontrar o objetivo da busca. Os operadores booleanos são fornecidos em um campo à parte na busca avançada.

A busca realizada no PubMed , tabela 4 utilizou os termos MeSH incluídos na etapa da seleção dos termos e seus sinônimos, removeu-se palavras as quais não representavam o interesse, como nomenclaturas químicas, códigos ou termos equivocadamente atribuídos. Primeiramente colocou-se a palavra com indicativo MeSH e posteriormente a mesma palavra entre aspas seguida de seus sinônimos e outras palavras-chaves também entre aspas, pois era desejável a busca pela frase exata para palavras compostas, e para as palavras simples entre aspas o objetivo foi evitar a redundância da base de dados pesquisar novamente pelo termo MeSH e assim tornar a busca mais precisa com boa sensibilidade. A pesquisa ocorreu pelo item busca avançada, sendo que cada linha foi incluído a sentença PIC, a combinação dos descritores por operadores lógicos se sucedeu como previamente mencionado.

A pesquisa na Web of Science foi realizada a partir da mesma estratégia construída para o PubMed, retirando-se apenas os indicativos dos descritores MeSH, já que essa base não utiliza termos MeSH para catalogação. A tabela 5 mostra a estratégia bem como, os resultados. A pesquisa aconteceu pela busca avançada, pelo comando tópico, sem restrição de data, com todos os índices selecionados disponíveis pela base, como, *Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)*, *Social Sciences Citation Index (SSCI)*, *Arts & Humanities Citation Index (A&HCI)*, *Conference Proceedings Citation Index- Science (CPCI-S)*, *Conference Proceedings Citation Index- Social Science & Humanities (CPCI-SSH)*, *Emerging Sources Citation Index (ESCI)*.

As buscas por protocolos de estudos clínicos foram realizadas nas bases NCT e ICTRP tabelas 6 e 7. Para ambas as buscas a estratégia realizada utilizou apenas um termo para cada PIC com o objetivo de ampliar os resultados da seleção. Não se incluiu os termos que definem “doença renal” para o NCT, pois, em teste prévio, limitaram os resultados da pesquisa. Ambas as bases possuem o campo busca avançada com os campos condições e intervenções separadamente.

Já a pesquisa na literatura cinzenta foi realizada por meio do Google Scholar, tabela 8 e, OpenGrey, tabela 9, com algumas particularidades admitidas para melhor gerenciamento das referências. Na pesquisa realizada no Google Scholar foram removidas as citações e patentes, além disso, apenas os termos principais foram

utilizados no campo com todas as palavras, e ordenado primeiramente por relevância a qualquer momento e em seguida por relevância em 2016. Apenas as cinco primeiras páginas foram admitidas para cada pesquisa, ou seja, as 100 primeiras citações organizadas por relevância a qualquer momento, acrescidas de mais 100 citações iniciais ordenadas por relevância em 2016, totalizando 200 citações para o Google Scholar. A pesquisa no OpenGrey utilizou os mesmos termos exceto para o termo *kidney disease* que foi retirado na intenção de ampliar a sensibilidade da busca nessa base de dados.

<b>Busca</b>	<b>Estratégia de busca cochrane CENTRAL</b>	<b>Resultados</b>
<b>#1</b>	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6.456
<b>#2</b>	"heart failure" or "Cardiac Failure" or "Heart Decompensation" or "Right-Sided Heart Failure" or "Right Sided Heart Failure" or "Myocardial Failure" or "Congestive Heart Failure" or "Left-Sided Heart Failure" or "Left Sided Heart Failure" or "Chronic heart failure"	16.798
<b>#3</b>	#1 or #2	16.807
<b>#4</b>	MeSH descriptor: [Kidney Diseases] explode all trees	11.160
<b>#5</b>	"Kidney Disease" or "Kidney Diseases" or "Chronic kidney disease" or "Chronic kidney diseases" or "Kidney Disease" or "Renal Insufficiency" or "Renal Insufficiencias" or "Kidney Insufficiency" or "Kidney Insufficiencias" or "Kidney Failure" or "Kidney Failures" or "Renal Failure" or "Renal Failures" or "Renal Dysfunction"	16.861
<b>#6</b>	#4 or #5	20.568
<b>#7</b>	#3 and #6	1.682
<b>#8</b>	MeSH descriptor: [Renin-Angiotensin System] explode all trees	754
<b>#9</b>	MeSH descriptor: [Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers] explode all trees	1.217
<b>#10</b>	MeSH descriptor: [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees	3.852
<b>#11</b>	"Renin Angiotensin System" or "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers" or "Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists" or "Type 1 Angiotensin Receptor Blockers" or "Angiotensin 2 Type 1 Receptor Antagonists" or "Type 1 Angiotensin Receptor Antagonists" or "Selective Angiotensin II Receptor Antagonists" or Sartans or "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" or "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" or "Kininase II Inhibitors" or "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors" or "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors" or "ACE Inhibitors" or "Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists" or "Angiotensin Converting Enzyme Antagonists" or Aliskiren or rasilez or Tekturna or "direct renin inhibitor" or "Renin inhibitor"	8.035
<b>#12</b>	#8 or #9 or #10 or #11	8.035
<b>#13</b>	#7 and #12	296
<b>Trials</b>	Trials	152

Busca	Estratégia de busca Embase	Resultados
<b>Filtro</b>	#5 AND 'article'/it	3.208
<b>#5</b>	#3 AND #4	7.886
<b>#4</b>	'renin angiotensin aldosterone system'/exp OR 'renin angiotensin aldosterone system' OR 'angiotensin renin system' OR 'renin aldosterone system' OR 'renin angiotensin system' OR 'renin-angiotensin system' OR 'system, renin angiotensin' OR 'system, renin angiotensin aldosterone' OR 'angiotensin 1 receptor antagonist'/exp OR 'angiotensin 1 receptor antagonist' OR 'angiotensin 1 receptor blocker' OR 'angiotensin 1 receptor blocking agent' OR 'angiotensin AT1 antagonist' OR 'angiotensin AT1 blocker' OR 'angiotensin AT1 blocking agent' OR 'angiotensin AT1 receptor antagonist' OR 'angiotensin AT1 receptor blocker' OR 'angiotensin AT1 receptor blocking agent' OR 'angiotensin II type 1 receptor antagonist' OR 'angiotensin II type 1 receptor blocker' OR 'angiotensin II type 1 receptor blockers' OR 'angiotensin II type 1 receptor blocking agent' OR 'AT1 antagonist' OR 'AT1 blocker' OR 'AT1 blocking agent' OR 'AT1 receptor antagonist' OR 'AT1 receptor blocker' OR 'AT1 receptor blocking agent' OR 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp OR 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor' OR 'ACE inhibitor' OR 'angiotensin converting enzyme inhibiting agent' OR 'angiotensin converting enzyme inhibitor' OR 'angiotensin converting enzyme inhibitors' OR 'angiotensin i converting enzyme inhibitor' OR 'angiotensin-converting enzyme inhibitors' OR 'converting enzyme inhibitor' OR 'dipeptidyl carboxypeptidase i inhibitor' OR 'kininase ii inhibitor' OR 'aliskiren'/exp OR 'aliskiren' OR 'aliskiren hemifumarate' OR 'aliskiren hydrochloride' OR 'enviage' OR 'rasilez' OR 'riprazo' OR 'primeo' OR 'tekturna' OR 'aliskiren plus valsartan'/exp OR 'aliskiren plus valsartan' OR 'aliskiren hemifumarate plus valsartan' OR 'aliskiren-valsartan' OR 'aliskiren/valsartan' OR 'valsartan plus aliskiren' OR 'valsartan plus aliskiren hemifumarate' OR 'valsartan-aliskiren' OR 'valsartan/aliskiren' OR 'valturna'	182.585
<b>#3</b>	#1 AND #2	42.015
<b>#2</b>	'Kidney Disease'/exp OR 'Kidney Disease' OR 'disease, kidney' OR 'kidney diseases' OR 'kidney disorder' OR 'nephropathy' OR 'renal disease' OR 'renal disorder'	813.726
<b>#1</b>	'heart failure'/exp OR 'heart failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart insufficiency' OR 'decompensation, heart' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency'	414.657

Busca	Estratégia de busca LILACS ( Title , Abstract, Subject)	Resultados
#1	(tw:(mh:( "Heart Failure" )) OR (mh:( "Insuficiência Cardíaca" )) OR (mh:( "Insuficiencia Cardíaca" )) OR (mh:( "Insuficiência Cardíaca Congestiva" ))) OR (tw:(tw:(tw:( "Heart Failure" )) OR (tw:( "Insuficiência Cardíaca" )) OR (tw:( "Insuficiencia Cardíaca" )) OR (tw:( "Insuficiência Cardíaca Congestiva" ))))	4.460
AND	(tw:(mh:( "Kidney Diseases" )) OR (mh:( "Nefropatias" )) OR (mh:( "Doença Renal" )) OR (mh:( "Enfermedades Renales" )) ) OR (tw:(tw:( "Kidney Diseases" )) OR (tw:( "Nefropatias" )) OR (tw:( "Doença Renal" )) OR (tw:( "Enfermedades Renales" ))))	4.429
=	(tw:(tw:(mh:( "Heart Failure" )) OR (mh:( "Insuficiência Cardíaca" )) OR (mh:( "Insuficiencia Cardíaca" )) OR (mh:( "Insuficiência Cardíaca Congestiva" ))) OR (tw:(tw:(tw:( "Heart Failure" )) OR (tw:( "Insuficiência Cardíaca" )) OR (tw:( "Insuficiencia Cardíaca" )) OR (tw:( "Insuficiência Cardíaca Congestiva" )))) AND (tw:(tw:(mh:( "Kidney Diseases" )) OR (mh:( "Nefropatias" )) OR (mh:( "Doença Renal" )) OR (mh:( "Enfermedades Renales" )) ) ) OR (tw:(tw:( "Kidney Diseases" )) OR (tw:( "Nefropatias" )) OR (tw:( "Doença Renal" )) OR (tw:( "Enfermedades Renales" ))))	77
AND	(tw:(mh:( "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" )) OR (mh:( "Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina" )) OR (mh:( "Inibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina" )) OR (mh:( "Inibidores da ACE" )) OR (mh:( "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers" )) OR (mh:( "Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (mh:( "Bloqueadores del Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (mh:( "Bloqueador do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (mh:( "Bloqueador do Receptor do Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (mh:( "Aliskiren" )) OR (mh:( "Alisquireno" ))) OR (tw:(tw:( "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" )) OR (tw:( "Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina" )) OR (tw:( "Inibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina" )) OR (tw:( "Inibidores da ACE" )) OR (tw:( "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers" )) OR (tw:( "Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (tw:( "Bloqueadores del Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (tw:( "Bloqueador do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (tw:( "Bloqueador do Receptor do Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (tw:( "Aliskiren" )) OR (tw:( "Alisquireno" ))))	549
=	(tw:(tw:(tw:(mh:( "Heart Failure" )) OR (mh:( "Insuficiência Cardíaca" )) OR (mh:( "Insuficiencia Cardíaca" )) OR (mh:( "Insuficiência Cardíaca Congestiva" ))) OR (tw:(tw:(tw:( "Heart Failure" )) OR (tw:( "Insuficiência Cardíaca" )) OR (tw:( "Insuficiencia Cardíaca" )) OR (tw:( "Insuficiência Cardíaca Congestiva" )))) AND (tw:(tw:(mh:( "Kidney Diseases" )) OR (mh:( "Nefropatias" )) OR (mh:( "Doença Renal" )) OR (mh:( "Enfermedades Renales" )) ) ) OR (tw:(tw:( "Kidney Diseases" )) OR (tw:( "Nefropatias" )) OR (tw:( "Doença Renal" )) OR (tw:( "Enfermedades Renales" )))) AND (tw:(tw:(mh:( "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" )) OR (mh:( "Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina" )) OR (mh:( "Inibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina" )) OR (mh:( "Inibidores da ACE" )) OR (mh:( "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers" )) OR (mh:( "Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (mh:( "Bloqueadores del Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (mh:( "Bloqueador do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (mh:( "Bloqueador do Receptor do Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (mh:( "Aliskiren" )) OR (mh:( "Alisquireno" )))) OR (tw:(tw:( "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" )) OR (tw:( "Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina" )) OR (tw:( "Inibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina" )) OR (tw:( "Inibidores da ACE" )) OR (tw:( "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers" )) OR (tw:( "Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (tw:( "Bloqueadores del Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (tw:( "Bloqueador do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (tw:( "Bloqueador do Receptor do Tipo 1 de Angiotensina II" )) OR (tw:( "Aliskiren" )) OR (tw:( "Alisquireno" ))))	5

Busca	Estratégia de busca PubMed	Resultados
#6	#3 AND #4	1422
#4	Renin-Angiotensin System[mh] OR "Renin Angiotensin System" OR Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers[mh] OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists" OR "Type 1 Angiotensin Receptor Blockers" OR "Angiotensin receptor blocker" OR "Angiotensin 2 Type 1 Receptor Antagonists" OR "Type 1 Angiotensin Receptor Antagonists" OR "Selective Angiotensin II Receptor Antagonists" OR "Sartans" OR Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors[mh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" OR "Kininase II Inhibitors" OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors" OR "ACE-inhibitor" OR "ACE Inhibitors" OR "Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists" OR "Angiotensin Converting Enzyme Antagonists" OR Aliskiren OR "rasilez" OR "Tekturna" OR "direct renin inhibitor" OR "Renin inhibitor"	72.072
#3	#1 AND #2	11.863
#2	Kidney Diseases[mh] OR "Kidney Diseases" OR "Chronic kidney disease" OR "Chronic kidney diseases" OR "Kidney Disease" OR Renal Insufficiency[mh] OR "Renal Insufficiency" OR "Renal Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiency" OR "Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Failure" OR "Kidney Failures" OR "Renal Failure" OR "Renal Failures" OR "Renal Dysfunction"	504.051
#1	Heart Failure[mh] OR "Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "Chronic heart failure"	166.569

Tabela 5 - Estratégia de busca Web of Science. Elaborado pela autora.

Busca	Estratégia de busca Web of science	Resultados
#5	#3 AND #4	933
#4	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=Todos os anos Tópico: "Renin Angiotensin System" OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers" OR "Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists" OR "Type 1 Angiotensin Receptor Blockers" OR "Angiotensin 2 Type 1 Receptor Antagonists" OR "Type 1 Angiotensin Receptor Antagonists" OR "Selective Angiotensin II Receptor Antagonists" OR Sartans OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" OR "Kininase II Inhibitors" OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors" OR "ACE Inhibitors" OR "Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists" OR "Angiotensin Converting Enzyme Antagonists" OR Aliskiren OR rasilez OR Tekturna OR "direct renin inhibitor" OR "Renin inhibitor"	38.168
#3	#1 AND #2	9.103
#2	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=Todos os anos Tópico: "Kidney Disease" OR "Kidney Diseases" OR "Chronic kidney disease" OR "Chronic kidney diseases" OR "Kidney Disease" OR "Renal Insufficiency" OR "Renal Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiency" OR "Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Failure" OR "Kidney Failures" OR "Renal Failure" OR "Renal Failures" OR "Renal Dysfunction"	165.080
#1	Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Tempo estipulado=Todos os anos Tópico: "Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "Chronic heart failure"	183.885

Tabela 6 - Estratégia de busca NCT. Elaborado pela autora.

<b>Busca</b>	<b>Estratégia de busca NCT</b>	<b>Resultados</b>
<b>Conditions:</b>	“Heart failure”	4.258
<b>Interventions:</b>	“Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers” OR “Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors” OR aliskiren	2457
<b>=</b>		105

Tabela 7 - Estratégia de busca ICTRP. Elaborado pela autora

<b>Busca</b>	<b>Estratégia de busca ICTRP</b>	<b>Resultados</b>
<b>Conditions:</b>	“Heart Failure” AND “Kidney Disease”	40
<b>Interventions:</b>	“Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers” OR “Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors” OR aliskiren	267
<b>=</b>		260

Tabela 8 - Estratégia de busca Google Scholar. Elaborado pela autora

Busca	Estratégia de busca Google Scholar	Resultados
<b>Filtros:</b> Sem patentes ou citações Classificado por relevância a qualquer momento/2016 Com todas as palavras	Somente as 5 primeiras páginas: 100 citações a <b>qualquer momento</b> e 100 citações <b>com filtro 2016</b>	200
	Heart Failure AND Kidney Disease	2.360.000
<b>Com no mínimo uma das palavras</b>	"angiotensin ii type 1 receptor" "angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" aliskiren	19.400
<b>Equação montada pela barra de pesquisa</b>	heart failure AND kidney disease "angiotensin ii type 1 receptor" OR "angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" OR aliskiren	22.500

Tabela 9 - Estratégia de busca OpenGrey. Elaborado pela autora

Busca	Estratégia de busca OpenGrey	Resultados
<b>P</b>	"Heart failure"	447
<b>I</b>	"Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers" OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors" OR aliskiren	31
<b>=</b>	"Heart failure" AND ("angiotensin ii type 1 receptor" OR "angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" OR aliskiren)	6

### 3.5 SELEÇÕES DOS ESTUDOS

A realização da busca efetivou-se no dia 20 de maio de 2016 em todas as bases de dados. Após o processo, todas as citações encontradas foram exportadas para o programa de gerenciamento de referências Endnote versão X7. As duplicatas foram removidas tanto pela ferramenta do programa quanto manualmente. Todas as fases foram realizadas com o auxílio do programa de maneira independente pelos autores.

A seleção foi realizada em duas fases por dois revisores de maneira independente. Na fase 1, dois revisores analisaram todos os títulos e resumos das referências encontradas a fim de selecionarem artigos que aparentemente preenchiam os critérios de seleção para inclusão. Na fase 2 os mesmos autores leram o texto completo de todos os artigos incluídos na fase 1. Os estudos que não contemplaram os critérios de inclusão foram excluídos com sua devida justificativa. Na ausência de consenso entre os dois autores, o terceiro revisor foi consultado para obtenção da decisão final.

### 3.6 PROCESSOS DE COLETA DE DADOS E ITENS DE DADOS

A autora (A.R.S) coletou as informações pertinentes dos estudos incluídos utilizando um programa de editor de texto. Cada informação coletada foi checada pelo segundo revisor (A.G.M), e revisada pelo terceiro (F.A.R.N). As informações coletadas foram:

- (1) Características dos estudos e participantes: autores, ano de publicação, nome do estudo, número de pacientes, tempo de seguimento, porcentagem de pacientes com disfunção renal, porcentagem de uso de medicamentos e critérios de exclusão;
- (2) Tipo de intervenções: tipo de intervenção, dose, frequência e duração do tratamento versus placebo /monoterapia, descontinuação do tratamento;
- (3) Tipos de desfechos: morte, morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, primeiro evento mórbido, estimativa da taxa de filtração

glomerular e eventos adversos (piora da função renal, hipotensão, hipercalemia).

Na ausência de algum dado, os autores tentaram contato com os responsáveis pelo estudo via *e-mail*. Foram contactados 19 autores para maiores informações, todavia apenas três responderam, sendo que um forneceu alguns dados quantitativos complementares. Outros dados foram calculados utilizando recursos do *software Review Manager (RevMan) 5.3(67)* a partir das informações disponíveis nos artigos.

### 3.7 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS EM CADA ESTUDO

Dois revisores (A.R.S e A.G.M) aplicaram *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials* (68) para os estudos randomizados de maneira independente e, na ocorrência de discordância o terceiro revisor (F.A.R.N) foi requisitado. Foram acessadas informações dos estudos publicados previamente em protocolos com o propósito de julgar adequadamente os seguintes domínios propostos pela ferramenta:

- (1) Geração da sequência aleatória classificado como viés de seleção (*selection bias*);
- (2) Ocultação de alocação classificado como viés de seleção (*selection bias*);
- (3) Cegamento de participantes e profissionais classificado como viés de performance (*performance bias*);
- (4) Cegamento de avaliadores de desfecho classificado como viés de detecção (*detection bias*);
- (5) Desfechos incompletos classificados como viés de atrito (*attrition bias*);
- (6) Relato de desfecho seletivo classificado como viés de relato (*reporting bias*);
- (7) Outras fontes de viés classificado como outros vieses (*other sources of bias*).

Para os itens (3), (4) e (5) o julgamento foi realizado separadamente para cada desfecho. Cada item foi categorizado como Alto (*High*), Baixo (*Low*) ou Incerto (*Unclear*). Alto risco de viés aponta um possível viés que pode enfraquecer a confiança naquele resultado, enquanto que o baixo risco de viés indica que mesmo na vigência de um possível viés, é improvável que este possa ter alterado o

resultado, já o risco incerto de viés evidencia a falta de informação para o julgamento como baixo ou alto risco de viés. Os resultados foram sintetizados em gráficos e considerados na discussão de resultados.

### 3.8 MEDIDAS DE SUMARIZAÇÃO

Para a análise dessa revisão sistemática foi consideradas todas as medidas de efeito. Assim sendo, considerando os desfechos propostos para a análise, às medidas de efeito para desfechos tempo até acontecer o evento foi o Hazard Ratio (HR) e as medidas de efeito para desfechos dicotômicos foi o risco relativo (RR).

### 3.9 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Todas as análises foram feitas utilizando o software RevMan 5.3(67). Para desfechos classificados como tempo até acontecer o evento como, morte, morte CV e hospitalização por Insf.C., primeiro evento mórbido, o HR foi considerado.

Para a metanálise foi computado o HR utilizando o método da *generic inverse variance* e calculado log hazard ratio e o erro padrão pelo RevMan 5.3(67) usando o modelo de efeito fixo com 95% de intervalo de confiança (IC). Para os desfechos de eventos adversos o RR foi extraído ou calculado, considerando 95% de IC e, a metanálise realizada utilizou o método de the Cochran–Mantel–Haenszel utilizando o modelo de efeito fixo ou efeito aleatório quando apresentasse heterogeneidade alta. Para a metanálise de múltiplos-tratamentos é recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* a utilização do modelo de efeito aleatório(66).

### 3.10. RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

A análise do risco de viés entre os estudos pode ser realizada por meio da análise da heterogeneidade dos estudos bem como pela avaliação do viés de publicação. O viés de publicação consiste em incluir na revisão estudos com amostras não representativas da totalidade. Isso ocorre principalmente com estudos

com resultados positivos, já que são publicados com maior frequência do que os estudos que apontam resultados negativos. Uma maneira de contornar essa situação é realizar buscas em pelo menos em uma base de dados da literatura cinzenta(66).

A análise de viés de publicação é realizada utilizando o gráfico de funil e testes estatísticos (ex: teste de Egger). Pelo gráfico é possível observar a distribuição dos estudos e avaliar a simetria para evidenciar se há viés de publicação. Entretanto, a recomendação é que esse gráfico seja realizado com no mínimo 10 estudos incluídos, sendo assim não foi realizada para essa revisão, pois apenas quatro artigos foram incluídos. Por esse motivo, a análise do risco de viés entre os estudos foi realizada por meio da pesquisa em duas bases da literatura cinzenta (Google Scholar e OpenGrey) e da análise de heterogeneidade(66).

A heterogeneidade foi considerada a partir da análise clínica (comparando a variabilidade entre as características dos participantes e os desfechos estudados entre os estudos), da análise metodológica (comparando a variabilidade no desenho dos estudos e o risco de viés), e pela análise estatística, gerada automaticamente pelo software Revman 5.3 , sendo elas: qui-quadrado ( $\chi^2$ ), graus de liberdade (df) que descrevem a porcentagem da variabilidade nas estimativas de efeito que é devido à heterogeneidade, e I-quadrado ( $I^2$ ), o índice de importância da inconsistência de Higgs, assim os primeiros detectam a presença da heterogeneidade enquanto que o último a quantifica.

Os valores adotados para interpretação da inconsistência dos estudos conforme teste  $I^2$  são: 0% a 40% (inconsistência que pode não ser importante), 30% a 60% (pode representar heterogeneidade moderada), 50% a 90% (pode representar heterogeneidade substancial), 75% a 100% (heterogeneidade considerável)(66).

## 4.0 RESULTADOS

### 4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Na fase 1 foram identificados 6.085 referências nas bases de dados, sendo 152 na Cochrane CENTRAL, 105 no NCT, 3.208 no EMBASE, 260 no ICTRP, 5 no LILACS, 1422 no PubMed e 933 no Web of Science. Após a remoção de duplicatas, permaneceram 4.608 citações e iniciou-se a leitura dos títulos e resumos tendo-se selecionado 92 artigos de acordo com os critérios de seleção da respectiva fase. A busca realizada na literatura cinzenta retornou 6 citações do OpenGrey e 200 referências do Google scholar, das quais 5 foram incluídas para a próxima fase. Através da busca manual nas citações dos artigos incluídos para fase 2, detectou-se 8 artigos que preenchiam os critérios de seleção da fase.

A fase 2 contemplou a leitura completa de 105 artigos incluídos pela processo de seleção. Os artigos excluídos foram identificados com as devidas justificativas (Suplemento quadro S1 e S2) Apenas cinco artigos (ARIANA-CHF-RD, 2015(69); ASTRONAUT, 2013(51); ATMOSPHERE, 2016(50); Val-HeFT, 2009(70); Val-HeFT ,2013(71)) foram incluídos para a revisão e, quatro para a análise quantitativa (figura 8).

O estudo *Additive Renin Inhibition with Aliskiren on renal blood flow and Neurohormonal Activation in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction* (ARIANA-CHF-RD)(69) não foi incluído na análise quantitativa pois não foi possível combiná-lo com outros estudos, por não avaliar os desfechos morte e morte cardiovascular e hospitalização por Insf.C. e, os eventos adversos relatados foram em pacientes com Insf.C. e disfunção renal, não comparando com os pacientes sem disfunção renal.

As metanálises para os eventos adversos não comparou os subgrupos com e sem disfunção renal por falta de dados, assim, foi realizada a análise independente da taxa de filtração glomerular.

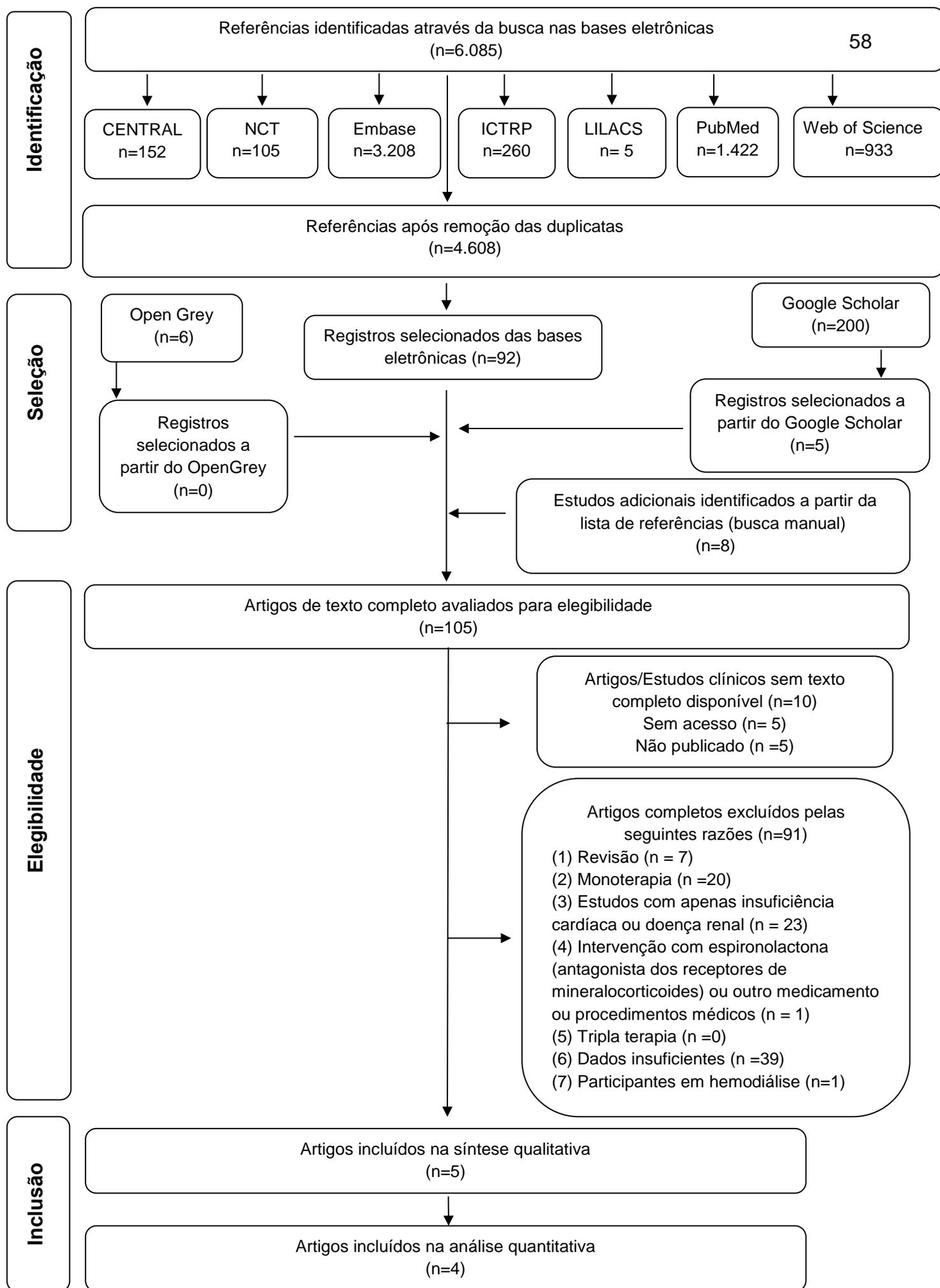


Figura 8 - Fluxograma das etapas da revisão sistemática. Adaptado do PRISMA(55)

## 4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Todos os estudos selecionados foram ensaios clínicos randomizados duplos cegos, publicados em inglês. A duração média de seguimento foi de 6,1 meses para o estudo ARIANA-CHF-RD(69), 11,3 para o ASTRONAUT(51), 36,6 para o ATMOSPHERE(50) e 23 meses para o Val-HeFT. Apenas dois estudos (Val-HeFT e ATMOSPHERE(46, 50)) reportaram o a realização de um *run-in* mono-cego antes da randomização.

### 4.2.1 PARTICIPANTES

Os estudos envolveram um total de 13.680 pacientes, desses, 5.010 participantes para a combinação terapêutica com BRA e iECA e 8.670 para a combinação com alisquireno acrescido à terapia com iECA ou BRA. Os participantes incluídos foram adultos (a partir de 18 anos) com insuficiência cardíaca crônica. O quadro 4 mostra as principais características de seleção dos participantes dos estudos

As principais características dos participantes com Insf.C. foram: classificação pela NYHA classes I a IV, predominância das classes II e III. A FEVE  $\leq 45\%$  (ARIANA CHF-RD),  $\leq 40\%$  (Val-HeFT, ASTRONAUT),  $\leq 35\%$  (ATMOSPHERE), com ausência de hipotensão ou hipotensão sintomática, definidos numericamente apenas para os estudos, ATMOSPHERE (PAS  $\geq 95$  mmHg) e ASTRONAUT (PAS  $\geq 110$  mmHg)(46, 50, 51, 69).

Os pacientes não poderiam possuir alto grau de comprometimento da função renal, sendo assim, cada estudo definiu critérios de exclusão dos pacientes pela TFG<sub>e</sub>. O estudo ARIANA-CHF-RD excluiu os pacientes com TFG<sub>e</sub> menor que 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, já o estudo ASTRONAUT excluiu pacientes com TFG<sub>e</sub> menor que 40 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. O estudo ATMOSPHERE considerou na seleção de pacientes o critério de de exclusão para TFG<sub>e</sub> menor que 40 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, no entanto na randomização dos pacientes o critérios de exclusão estabelecido para função renal foi de TFG<sub>e</sub> menor que 35 mL/min/1.73m<sup>2</sup> ou queda maior que 25% da TFG<sub>e</sub> entre o período de seleção e randomização.O estudo Val-HeFT excluiu pacientes com

creatinina plasmática maior que 2.5 mg/dL. O potássio sérico deveria ser menor que 5.2 mEq/L (ARIANA-CHF-RD) e 5.0 mEq/L para os outros estudos, exceto para o Val-HeFT que não definiu valor no protocolo(46, 50, 51, 69).

Quadro 4 - Principais critérios de seleção para os estudos os estudos incluídos. Principais critérios de inclusão: Pressão arterial sistólica (PAS); Fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE); Principais critérios de exclusão: Potássio sérico; Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ou creatinina sérica.

Nome do estudo	Critérios de inclusão		Critérios de exclusão	
	PAS (mmHg)	FEVE (%)	Potássio sérico	TFGe / Creatinina
ARIANA-CHF-RD (69)		≤45%	≥5.2mEq/L	< 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
ASTRONAUT (51)	≥110mmHg.	≤40%	≥ 5.0 mEq/L (5.0 mmol/L)	< 40 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
ATMOSPHERE(50)	≥95 mmHg	≤35%	≥5.0 mmol/L	< 40 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Val-HeFT(70)		≤40%		> 2.5 mg/dL

#### 4.2.2 INTERVENÇÕES E DOSE

O ensaio ARIANA-CHF-RD iniciou a intervenção com alisquireno na dose de 150 mg sendo dobrado para 300 mg após uma semana, 100% dos participantes estavam em uso de iECA/BRA, prevalecendo o uso de iECA em 79% no grupo placebo e 64% no grupo alisquireno. O estudo ASTRONAUT iniciou alisquireno 150mg e após duas semanas aumentou a dose para 300mg. No grupo intervenção 84,9% dos pacientes estavam em uso de iECA/BRA enquanto que no grupo placebo 83,6% estavam em uso de iECA/BRA. O ATMOSPHERE possuiu três grupos de intervenção, o primeiro avaliou a combinação de alisquireno com enalapril, o segundo, enalapril em monoterapia e, o terceiro, alisquireno em monoterapia, sendo considerado para essa revisão apenas os dois primeiros grupos. Na primeira fase (*run-in*) os pacientes iniciaram enalapril 5mg duas vezes por dia, após sendo aumentado para 10mg duas vezes por dia conforme a tolerabilidade. A segunda fase o alisquireno foi introduzido com dose de 150 mg e posteriormente atingiu a dose de 300 mg por dia. O estudo Val-HeFT iniciou valsartana com 40 mg duas vezes por dia e dobrando a dose a cada duas semanas até atingir 160mg duas vezes por dia. Um

total de 84% dos participantes atingiram a dose máxima de valsartana e 93% a dose de placebo. No grupo valsartana sem disfunção renal 93,4% estavam em uso de iECA e no placebo 94,3%, enquanto que para o grupo valsartana com disfunção renal 91,7% vs. placebo 91,0%. As doses médias diárias de iECA foram 17 mg de enalapril, 19 mg de lisinopril, 80 mg de captopril, 6 mg de ramipril, e 23 mg de quinapril(46, 50, 51, 69).

#### 4.2.3 DESFECHOS

Os desfechos foram divididos em primários e secundários para melhor gerenciamento dos resultados e análise do risco de viés. Essa divisão não necessariamente é a mesma encontrada nas publicações.

O estudo ARIANA-CHF-RD 2015, apresentou os desfechos primários: fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular estimada mensurada pela fórmula MDRD. Os desfechos secundários: a piora da função renal (definido como um aumento da creatinina em  $\geq 1$  mg/dL ou  $\geq 0.5$  mg/dL se esse valor representar um o aumento  $\geq 25\%$ ), hipercalemia e hipotensão(69).

Tanto o estudo ASTRONAUT 2013, quanto o estudo ATMOSPHERE 2016, avaliaram como desfechos primários morte, morte CV e hospitalização por Insf.C., como desfechos secundários, os eventos adversos tais como, piora da função renal, hipercalemia e hipotensão(50, 51).

O estudo Val-HeFT (2009, 2013) investigou os desfechos primários morte, primeiro evento mórbido (definido como morte, morte súbita com ressuscitação, hospitalização por Insf.C. ou administração intravenosa de drogas inotrópicas ou vasodilatadoras por 4 horas ou mais sem internação), morte CV e hospitalização por Insf.C.. Os eventos atribuídos como secundários foram, TFGe calculada pela fórmula pela fórmula MDRD, piora aguda da função renal (definido como a diminuição de 20% do TFGe em 1 mês de seguimento)(70, 71).

### 4.3 RISCO DE VIÉS ENTRE OS ESTUDOS

O risco de viés foi avaliado para todos os estudos individualmente utilizando a ferramenta de avaliação de viés *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials*(68) e para avaliação da qualidade e força de recomendação *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)(80). O quadro 5 apresenta o julgamento dos estudos de forma resumida. Um gráfico e sumário são apresentados abaixo (figuras 9 e 10) resumindo as avaliações dos autores para cada item da ferramenta de avaliação de viés(68).

Foram atribuídos três julgamentos para cada domínio como “Alto,” “Baixo” ou “Incerto”. Dois estudos reportaram uma adequada sequência de geração randômica e ocultação de alocação, os outros três não reportaram o meio utilizado para a randomização, mas possuíam comitês e por esse motivo, interpretou-se que a realização da alocação foi correta. Dessa forma, 30% dos estudos foram classificados como baixo risco de viés para sequência de geração randômica e 100% para a ocultação de alocação.

Todos os estudos foram classificados como baixo risco de viés para os domínios do cegamento de participantes e profissionais e do cegamento de avaliadores de desfecho. Cada classe de desfecho (primário e secundário) foi julgada separadamente, sendo que as informações reportadas foram suficientes para classificá-los com baixo risco de viés.

Somente um artigo (Val-HeFT, 2013)(71) recebeu o julgamento alto risco de viés (20%) na questão do relato de desfecho seletivo, por não ter pré-especificado o desfecho investigado no protocolo do estudo. Para outras fontes de viés todos os estudos foram classificados como risco incerto de viés tendo como base os critérios de exclusão pelo valor da creatinina plasmática e da TFG<sub>e</sub>, já que esta revisão visa a avaliação dos portadores de insuficiência cardíaca e disfunção renal. Assim, como se trata de uma análise de resultados secundários as informações são insuficientes para avaliar a existência de um importante viés.

Quadro 5 - Resumo da aplicação da ferramenta de avaliação de viés *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*. Domínios disponíveis pela ferramenta (N/características). Estudos incluídos para julgamento de viés; Val-HeFT, 2009 (Anand et al., 2009), ASTRONAUT (Gheorghiadu et al., 2013), Val-HeFT, 2013 (Lesogor et al., 2013), ATMOSPHERE (McMurray et al., 2016) e ARIANA-CHF-RD (Schroten et al., 2015). Resultado da síntese do julgamento para cada estudo.

N	Características	Anand et al., 2009	Gheorghiadu et al., 2013	Lesogor et al., 2013	McMurray et al., 2016	Schroten et al., 2015
1	Geração da sequência aleatória. (Viés de seleção)	<b>Incerto</b>	<b>Incerto</b>	<b>Incerto</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
	<b>Suporte para julgamento</b>	Não relatado	Não relatado	Não relatado.	Realizado pelo sistema de computador	Realizado pelo sistema de computador
2	Ocultação de alocação (Viés de seleção)	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
	<b>Suporte para julgamento</b>	Provavelmente realizado pelo centro coordenador.	Provavelmente realizado pelo comitê.	Provavelmente realizado pelo centro coordenador.	Realizado pela central	Realizado pela central
3	Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance) Desfechos primários/secundários	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
	<b>Suporte para julgamento</b>	Todos os estudos são duplos cegos. Cegamento de participantes e profissionais foi assegurado. É improvável que o cegamento pode ter sido quebrado.				
4	Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção) Desfechos primários/secundários	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
	<b>Suporte para julgamento</b>	Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.				
	Desfechos incompletos (Viés de atrito) Desfechos primários/secundários	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>

continua

5	<b>Suporte para julgamento</b>	Não houve perda de dados relevantes para os desfechos.	Não houve perda de dados relevantes para os desfechos.	Não houve perda de dados relevantes para os desfechos.	Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;	Não houve perda de dados relevantes para os desfechos.
6	Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>	<b>Alto</b>	<b>Baixo</b>	<b>Baixo</b>
	<b>Suporte para julgamento</b>	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.	O desfecho morte cardiovascular e hospitalização Insf.C. não foi pré-especificados no protocolo.	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto.
7	Outras fontes de viés (outros vieses)	<b>Incerto</b>	<b>Incerto</b>	<b>Incerto</b>	<b>Incerto</b>	<b>Incerto</b>
	<b>Suporte para julgamento</b>	O protocolo do estudo excluiu pacientes com creatinina superior a 2,5mg. O estudo foi realizado há 10 anos.	Critérios de exclusão pacientes com menor taxa de filtração glomerular 40 mL / min / 1,73 m <sup>2</sup>	O protocolo do estudo excluiu pacientes com creatinina superior a 2,5mg. O estudo foi realizado há 10 anos.	Critérios de exclusão pacientes com menor taxa de filtração glomerular 40 mL / min / 1,73 m <sup>2</sup>	O estudo permitiu a inclusão de pacientes com taxa de filtração glomerular até 75 mL / min / 1,73 m <sup>2</sup>
	<b>Síntese</b>	<b>Alto=0 Incerto=2 Baixo=5</b>	<b>Alto=0 Incerto=2 Baixo=5</b>	<b>Alto=1 Incerto=2 Baixo=4</b>	<b>Alto=0 Incerto=1 Baixo=6</b>	<b>Alto=0 Incerto=1 Baixo=6</b>

conclusão.

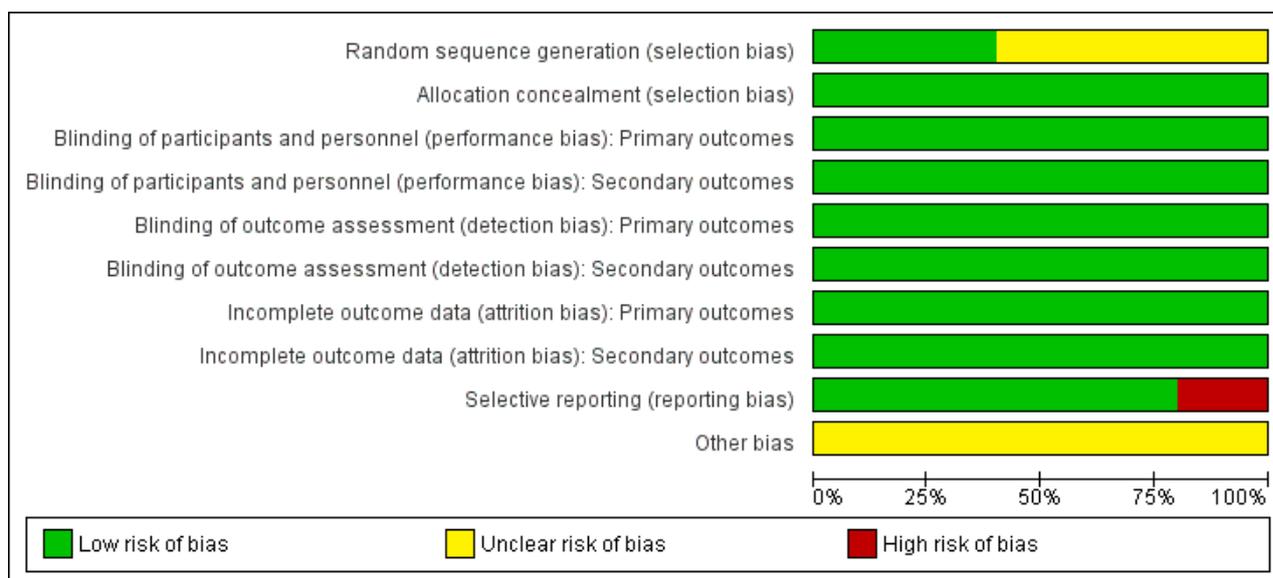


Figura 9 - Gráfico do risco de viés. Apresentando a análise do risco de viés pela ferramenta *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*. ■ Baixo risco de viés; ■ Risco incerto de viés; ■ Alto risco de viés. Elaborado pela autora no programa Revman 5.3(67).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Primary outcomes	Blinding of participants and personnel (performance bias): Secondary outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Primary outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Secondary outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Primary outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Secondary outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Anand 2009	?	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Gheorghiad 2013	?	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Lesogor 2013	?	+	+	+	+	+	+	+	-	?
McMurray 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Schroten 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?

Figura 10 - Sumário do risco de viés. Apresentando a análise do risco de viés pela ferramenta *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*. ● Baixo risco de viés; ● Risco incerto de viés; ● Alto risco de viés. Elaborado pela autora no programa Revman 5.3(67).

#### 4.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS E SÍNTESE DE RESULTADOS.

O quadro 6 apresenta as principais características dos estudos incluídos, e os resultados extraídos são apresentados nos quadros 6 a 11. As metanálises foram realizadas com os estudos ASTRONAUT(51), ATMOSPHERE(50) e Val-HeFT(46, 70, 71). Para os desfechos de eventos adversos realizamos a análise de todos os participantes uma vez que não havia dados para a análise dos subgrupos conforme a função renal. Os dados do Val-HeFT (2001)(46) também foram incluídos para os desfechos de eventos adversos.

##### 4.4.1 MORTE

Os estudos Val-HeFT(70) e ATMOSPHERE(50) avaliaram o desfecho morte para pacientes com disfunção renal (TFGe  $<60$  mL.min/1.73m<sup>2</sup>) versus sem disfunção renal (TFGe  $\geq 60$  mL.min/1.73m<sup>2</sup>). A metanálise para o resultado do desfecho morte com a análise dos subgrupos com e sem disfunção renal, não evidenciou diferença estatística entre os grupos, ademais o efeito total não foi significativo HR 0.94 (0.86-1.02) p 0.16, sendo os estudos homogêneos (I<sup>2</sup>-0%). (Figura 11).

Como o estudo ASTRONAUT(51) não publicou os dados para os subgrupos de pacientes com e sem disfunção renal, nós realizamos uma metanálise envolvendo o resultado dos três estudos. Essa análise apontou uma tendência de redução de mortalidade para a população total em uso da terapia combinada, entretanto sem significância estatística (p 0.07) com os estudos homogêneos (I<sup>2</sup>-0%). (Figura 12).

Os resultados do Val-HeFT (2009) apontaram que para esse desfecho não houve diferença na mortalidade entre valsartana com disfunção renal (n=362) vs. placebo (n=341) HR 1.01(0.85-1.20). No grupo do pacientes sem disfunção renal também não se observou diferença entre valsartana (n=132) vs. placebo (n=141) HR 0.91 (0.69-1.5). Além disso, não houve diferença entre os grupos de tratamento com valsartana (p-interação 0.08).

Conforme solicitado, os autores do estudo Val-HeFT (2013)(71) forneceram os resultados desse desfecho para a população total do estudo, HR 0.81 (0.53-1.23). Os resultados mostraram que o número de morte nos pacientes sem disfunção renal foi 208 (15.58%) no grupo valsartana em comparação com 189 (14.25%) no placebo, enquanto que nos pacientes com disfunção renal o número de mortes foi 287 (24.45%) no grupo valsartana e 294 (25.10%) no grupo placebo.

Os resultados do ATMOSPHERE(50) para o uso combinado de alisquireno com enalapril vs. o uso do enalapril em monoterapia também não evidenciou diferença significativa. O grupo com disfunção renal em uso do alisquireno na terapia dupla apresentou uma mortalidade de 30.9% vs. 32.9% no grupo enalapril, com HR 0.957 (0.783-1.170). No grupo sem disfunção renal em uso de alisquireno combinado, houve 23.6% vs. enalapril 25.8% de morte com HR 0.896 (0.784-1.025) sem diferença entre os grupos (p interação 0.5792).

#### 4.4.2 MORTE CARDIOVASCULAR (CV) OU HOSPITALIZAÇÃO POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (Insf.C.).

Os estudos Val-HeFT (2013), ASTRONAUT (2013) e ATMOSPHERE (2016) reportaram os resultados para o desfecho morte CV e hospitalização por Insf.C. para pacientes com e sem alteração da função renal(50, 51, 71).

A metanálise para esse desfecho mostrou uma redução de risco em 11% (p 0.0006) para os pacientes com Insf.C.. A análise de subgrupo mostra que o benefício do tratamento se mantém entre os subgrupos de pacientes com e sem disfunção renal. Os testes de heterogeneidade da metanálise mostraram uma heterogeneidade total não importante [ $\text{Chi}^2 = 7,43$  df =5 (P=0,19),  $I^2=33\%$ ], mostrando que os estudos são homogêneos. No subgrupo com TFGe <60 mL/min/1.73m houve uma substancial heterogeneidade ( $I^2=70\%$ ), porém esta deve ser interpretada com cuidado, já que não houve diferença entre os grupos [ $\text{Chi}^2 = 0.59$  df =2 (P=0,44),  $I^2=0\%$ ]. (Figura 13).

O Val-HeFT apresentou os seguintes resultados: para o grupo com doença renal em uso de valsartana 355/1174 (30,24%) vs. placebo 430/1172 (36,69%), o HR foi de 0,76 (0,66-0,88) p 0,0002, e, para os pacientes sem doença renal, em uso

de valsartana 294/1335 (22,02%) vs placebo 306/1326 (23,07%), o HR foi de 0,92 (0,79-1,09) p 0,082. Entretanto, o teste de interação de p entre os grupos não mostrou diferença, evidenciando que o efeito do tratamento com valsartana foi benéfico independente da TFG<sub>e</sub>. De maneira oposta, os resultados apresentados nos artigos ASTRONAUT e ATMOSPHERE não detectaram benefício em favor da terapia do bloqueio duplo sem diferença estatística entre os grupos com e sem disfunção renal.

#### 4.4.3 TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA (TFG<sub>e</sub>) E PIORA AGUDA DA FUNÇÃO RENAL.

Os estudos Val-HeFT e ARIANA-CHF-RD avaliaram a função renal dos participantes, contudo o estudo ARIANA-CHF-RD somente incluiu pacientes com disfunção renal e por esse motivo a metanálise não foi realizada por falta de dados(69, 70).

O Val-HeFT (2009) mostrou que a TFG<sub>e</sub> diminuiu significativamente mas de forma semelhante nos grupos valsartana e placebo tanto no grupo com disfunção renal quanto no grupo sem alteração da função renal ( p-interação 0,52). Já no segundo estudo, nos pacientes com disfunção renal, a adição do alisquireno diminuiu a TFG<sub>e</sub> ( $-2.8 \pm 6.0$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) quando comparado à monoterapia ( $+4.4 \pm 9.6$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) quadro 9.

Em se tratando da piora aguda da função renal, foi calculado o RR a partir dos resultados extraídos do Val-HeFT (2013)(71). Chama a atenção que no grupo de pacientes com TFG<sub>e</sub> menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> em uso de bloqueio duplo, observou-se um RR de 3,19 (2,30-4,42) p < 0,0001, um valor significativamente maior que o observado nos indivíduos com função renal normal RR 2,03 (1,56-2,63) (p < 0.0001). O teste de diferença entre os grupos foi significativo [Chi<sup>2</sup> = 4,57 df =1 (P=0,03), I<sup>2</sup>=78%]. O estudo ARIANA-CHF-RD não detectou diferença estatística para esse evento, talvez por apresentar uma pequena amostra de pacientes envolvidos no estudo (Quadro 9).

#### 4.4.4 EVENTOS ADVERSOS E DESCONTINUAÇÃO DA TERAPIA

Nós realizamos a análise dos eventos adversos para todos os participantes incluídos devido à ausência de dados reportados separadamente para os grupos com e sem disfunção renal (quadro 10). Foram avaliados os desfechos piora da função renal, hipercalemia e hipotensão. O estudo ARIANA-CHF-RD(69) não foi incluído em nenhuma das análises em função de não ter realizado uma análise específica de hipercalemia ou porque analisou somente pacientes com disfunção renal.

##### 4.4.4.1 PIORA DA FUNÇÃO RENAL E DESCONTINUAÇÃO DA TERAPIA

As metanálises para piora da função renal e descontinuação do tratamento por esse evento foram favoráveis à monoterapia. A piora da função renal no bloqueio duplo foi estatisticamente significativa para os estudos ATMOSPHERE(50) e ASTRONAUT(51) sendo que a metanálise desses estudos evidenciou um aumento de risco de 29% para o grupo em uso bloqueio duplo. (Figura 14)

A metanálise para descontinuação do tratamento por piora da função renal mostrou uma heterogeneidade elevada ( $I^2 = 76\%$ ). Assim, duas abordagens são possíveis, a primeira é modificar o modelo estatístico para o modelo de efeito randômico. A análise com esse modelo mostra um RR estimado em 93% (figura 15). Se excluirmos o estudo Val-HeFT, causador da inconsistência, e utilizarmos o modelo de efeito fixo, o aumento de risco será de 38% para a combinação com inibidores do SRA (suplemento figura S1).

##### 4.4.4.2 HIPERCALEMIA E DESCONTINUAÇÃO DA TERAPIA

As metanálises para hipercalemia e descontinuação do tratamento por esse desfecho foram favoráveis à monoterapia. A análise de hipercalemia incluiu os resultados dos estudos ATMOSPHERE(50) e ASTRONAUT(51), mas não do estudo Val-HeFT, uma vez que para esse evento os dados não foram publicados.

O ATMOSPHERE mostrou que o duplo bloqueio do SRA aumentou o risco relativo de aparecimento de hipercalemia em 44% e, um risco 2,25 maior na necessidade de descontinuar o tratamento. Ao contrário, no estudo ASTRONAUT, o duplo bloqueio não esteve associado de forma significativa a hipercalemia ou a interrupção do tratamento por esse efeito adverso. A metanálise desses estudos mostrou um aumento de risco em 35% ( $p < 0.00001$ ) para hipercalemia e um risco 1.96 maior para descontinuação por esse evento ( $p < 0.0001$ ). (Figure 16 e 17)

#### 4.4.4.3 HIPOTENSÃO E DESCONTINUAÇÃO DA TERAPIA

As metanálises para hipotensão e descontinuação do tratamento por hipotensão foram favoráveis à monoterapia. Os estudos ATMOSPHERE(50) e ASTRONAUT(51) mostraram aumento de risco para hipotensão em 25 e 35% respectivamente nos pacientes submetidos ao bloqueio duplo. A metanálise mostrou um aumento de risco de 28% ( $p 0.0002$ ) para hipotensão com uso da terapia combinada considerando todos os participantes desses dois estudos. A análise de descontinuação do tratamento por aparecimento de hipotensão, que incluiu os resultados do Val-HeFT 2001(46), mostrou um risco de 1,63 vezes maior no grupo da combinação terapêutica ( $p 0.0003$ ) (Figure 18 e 19).

Quadro 6 - As características dos estudos incluídos. Nome do estudo e ano do estudo; Número de pacientes incluídos na análise dos estudos (N°); Desfechos avaliados em cada estudo; Tempo de seguimento em meses; Porcentagem dos pacientes que apresentavam disfunção renal no início do estudo; Monoterapia (também referida como placebo) o tipo de classes medicamentos e a porcentagem de pacientes em uso. Combinação terapêutica referindo-se ao bloqueio duplo com diferentes classes de medicamentos; Porcentagem dos pacientes que estavam em uso de beta-bloqueadores, antagonista do receptor mineralocorticoide; Critério de exclusão pela função renal para a seleção dos pacientes nos estudos. Taxa de filtração glomerular (TFG); Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe); Morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.); inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA); Bloqueador do receptor de angiotensina II (BRA).

Nome do estudo/Ano	N°	Desfechos	Tempo de seguimento (meses)	Pacientes com disfunção renal (%)	Monoterapia- Placebo (%)	Combinação terapêutica (%)	Uso de Beta-bloqueadores (%)		Uso de antagonista do receptor mineralocorticoide (%)		Critério de exclusão (TFGe/ Creatinina)
							Combinação terapêutica	Monoterapia	Combinação terapêutica	Monoterapia	
ARIANA-CHF-RD, 2015 (69)	39	Fluxo sanguíneo renal; TFG; Eventos adversos	6,1	39 (100)	iECA ou BRA (100)	Alisquireno + iECA ou BRA (100)	92,0	86,0	52,0	28,6	< 30 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>
ASTRONAUT, 2013 (51)	1615	Morte CV e hospitalização por Insf.C.; Eventos adversos	Mediana 11,3 (Variação interquartil 9,1 - 12,4)	629 (38,9)	iECA ou BRA (83,6)	Alisquireno + iECA ou BRA (84,9)	81,7	83,4	55,4	58,6	< 40 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>
ATMOSPHERE, 2016 (50)	7016	Morte; Morte CV e hospitalização por Insf.C.; Eventos adversos	Mediana 36,6 (Variação interquartil 22,4 - 52,2)	1214 (13,7)	Enalapril ou equivalente (100)	Alisquireno + Enalapril (100)	92,0	91,9	36,6	37,8	< 40 mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup>
Val-HeFT, 2009 (70)	5010	Morte; Primeiro evento mórbido.	Média 23 (variação 0 - 38).	2916 (58)	iECA (92,8)	Valsartana + iECA (92,6)	34,5	35,3	5,0	4,9	> 2,5 mg/dL
Val-HeFT, 2013 (71)	5010	Morte; Morte CV e hospitalização por Insf.C.; Piora aguda da função renal.	Média 23 (variação 0 - 38).	2346 (46,8)	iECA (92,8)	Valsartana + iECA (92,6)	34,5	35,3	5,0	4,9	> 2,5 mg/dL

Quadro 7 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para os desfechos morte e primeiro evento mórbido) conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia. O Hazard ratio (HR) é apresentado com intervalo de confiança (IC) de 95%, valor de p e valor da interação de p para os subgrupos divididos conforme a TFGe.\* Fornecido pelos autores do artigo.

Morte Primeiro evento mórbido	Insuficiência Cardíaca e TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Combinação terapêutica (%)	Monoterapia (%)	HR (95% IC)	Valor de p	Interação de p
ATMOSPHERE, 2016 (50) Morte	< 60	183/593 (30,9)	204/621 (32,9)	0,957 (0,783-1,170)		0,5792
	≥60	412/1747 (23,6)	442/1715 (25,8)	0,896 (0,784-1,025)		
	Todos	595/2340 (25,4)	646/2336 (27,7)	0,91 (0,82-1,02)	0,12	
ASTRONAUT 2013 (51) morte	Todos	144/808 (17,8)	148/807 (18,3)	0,99 (0,78-1,24)	0,92	
Val-HeFT, 2009 (70) Morte	< 60	362/1477 (24,5)	341/1439 (23,7)	1,01 (0,85-1,20)		0,08
	≥60	132/1031 (12,8)	141/1052 (13,4)	0,91 (0,69-1,25)		
Val-HeFT, 2009 (70) Primeiro evento mórbido	< 60	499/1477 (33,8)	549 /1439 (38,1)	0,86 (0,73-1,12)	0,01	0,23
	≥60	222/1031 (21,6)	250/1052 (23,7)	0,91 (0,73-1,12)		
Val-HeFT, 2013 (71) Morte	< 60	287/1174* (24,4)	294/1172* (25,1)			
	≥60	208/1335*(15,6)	189/1326* (14,2)			
	Todos	495/2509* (19,7)	483/2498* (19,3)	0,81 (0,53- 1,23)*		

Quadro 8 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para o desfecho morte cardiovascular (CV) hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia. O Hazard ratio (HR) é apresentado com intervalo de confiança (IC) de 95% de confiança, valor de p e valor da interação de p para os subgrupos divididos conforme a TFGe. \* Fornecido pelos autores do artigo.

Morte CV e Hospitalização por Insf.C.	TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Combinação terapêutica (%)	Monoterapia (%)	HR (95% IC)	Valor de p	Interação de p
ASTRONAUT, 2013 (51)	< 60	92/315 (29,2)	91/314 (29,0)	1,02 (0,76-1,36)		0,48
	≥60	99/454 (21,8)	107/449 (23,8)	0,88 (0,67-1,16)		
ATMOSPHERE, 2016 (50)	< 60	225/593 (37,9)	246/621 (39,6)	0,996 (0,831-1,195)		0,3724
	≥60	545/1747 (31,2)	562/1715 (32,8)	0,909 (0,808 -1,023)		
Val-HeFT, 2013 (71)	< 60	355/1174* (30,2)	430/1172* (36,7)	0,76 (0,66-0,88)	0,0002	0,3433
	≥60	294/1335* (22,0)	306/1326* (23,1)	0,92 (0,79-1,09)	0,082	

Quadro 9 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para os desfechos de eventos adversos (piora aguda da função renal, hipocalemia/hipercalemia, hipotensão) conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia. O risco relativo (RR) é apresentado com intervalo de confiança (IC) de 95% , valor de p divididos conforme a TFGe. \* Calculado pela autora.

Eventos adversos	Insuficiência Cardíaca e TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Combinação terapêutica (%)	Monoterapia (%)	RR (95% IC)	Valor de p
ARIANA-CHF-RD, 2015 (69) Piora da função renal	< 60	7/27 (26)	1/14 (7,1)	3,63 (0,49- 26,6)*	0,2050*
Val-HeFT, 2013 (71) Piora aguda da função renal (1mês)	< 60	143/1148 (12,5)	45/1154 (3,9)	3,19 (2,31-4,42) *	< 0,0001*
	≥60	159/1316 (12,1)	78/1310 (5,9)	2,03 (1,56-2,63)*	< 0,0001*
Val-HeFT, 2009 (70) Hipercalemia	< 60	126*/1476* (8,5)	65*/1435* (4,5)	1,88 (1,41-2,52)*	<0,001
ARIANA-CHF-RD, 2015 (69) Hipotensão	< 60	12/27 (44,4)	4/14 (28,5)	1,55 (0,61-3,94)*	0,3515*
ARIANA-CHF-RD, 2015 (69) Hipocalemia/Hipercalemia	< 60	12/27 (44,4)	8/14 (57,1)	0,77 (0,41- 1,44)*	0,4265*

Quadro 10 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para o desfecho alteração da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) na combinação terapêutica versus a monoterapia. O ARIANA-CHF-RD apresentou o resultado como média e desvio padrão com intervalo de confiança (IC) com 95%, e, o Val-HeFT mostrou os resultados como média e erro padrão da média para variação da TFGe (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Valor de p divididos e interação do p entre os grupos conforme a TFGe.

TFGe	Insuficiência Cardíaca e TFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Combinação terapêutica (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Monoterapia (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Média ± SD (95% IC) / Média ± SEM (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Valor de p	Interação de p
ARIANA-CHF-RD, 2015 (69)	< 60	- 2,8 ± 6,0	+4,4±9,6	-7,0 (-12,4 to -1,6)	0,01	
Val-HeFT, 2009 (70)	< 60	- 5,0 ± 0,2	- 1,4±0,2	- 3,6 ± 0,3		0,52
	≥60	- 8,4 ± 0,3	- 4,4 ± 0,3	- 4,0 ± 0,4		
	Todos	-6,7 ± 0,2	-2,9 ± 0,2	- 3,8 ± 0,3	< 0,001	

Quadro 11 - Apresentação dos resultados descritos nos estudos para os desfechos de eventos adversos (piora da função renal, hipercalemia, hipocalcemia) e a descontinuação do tratamento comparando a combinação terapêutica versus a monoterapia nos pacientes envolvidos nos estudos independente de função renal. O risco relativo (RR) é apresentado com intervalo de confiança (IC) de 95% e o valor de p. \* Calculado pela autora.

Eventos adversos Pacientes (total)	Combinação terapêutica (%)	Monoterapia (%)	RR (95% IC)	Valor de p
ASTRONAUT (51) Hipercalemia	169 (20,9)	142 (17,5)	1,19 (0,98-1,46)	0,09
ATMOSPHERE (50) Hipercalemia	351 (15,0)	243 (10,4)	1,44 (1,24-1,68)*	<0,001
ASTRONAUT(51) Hipercalemia (descontinuação)	36 (4,5)	23 (2,8)	1,56 (0,93-2,63)*	0,09
ATMOSPHERE(50) Hipercalemia (descontinuação)	70 (3,0)	31 (1,3)	2,25 (1,48 -3,43)*	<0,001
ASTRONAUT(51) Piora da função renal/insuficiência	134 (16,6)	98 (12,1)	1,37 (1,08-1,75)	0,01
ATMOSPHERE(50) Piora da função renal	389 (16,6)	306 (13,1)	1,27 (1,11 -1,46)*	< 0,001
ASTRONAUT(51) Piora da função renal/insuficiência (descontinuação)	32 (4,0)	21 (2,6)	1,53 (0,89-2,63)*	0,13
ATMOSPHERE(50) Piora da função renal (descontinuação)	143 (6,1)	106 (4,5)	1,35 (1,05-1,72)*	0,02

continua

Val-HeFT 2001 (46) Piora da função renal (descontinuação)	28* (1,1)	5* (0,2)	5,57 (2,16, 14,41)*	<0,001
ASTRONAUT(51) Hipotensão	138 (17,1)	102 (12,6)	1,36 (1,07-1,72)	0,01
ATMOSPHERE(50) Hipotensão sintomática	322 (13,8)	258 (11,0)	1,25 (1,07-1,45)*	0,005
ASTRONAUT(51) Hipotensão (descontinuação)	29 (3,6)	19 (2,3)	1,53 (0,87-2,71)*	0,15
ATMOSPHERE(50) Hipotensão (descontinuação)	83 (3,5)	50 (2,1)	1,66 (1,17- 2,34)*	0,005
Val-HeFT 2001(46) Hipotensão (descontinuação)	33* (1,3)	20* (0,8)	1,64 (0,94 -2,85)*	0,124

conclusão.

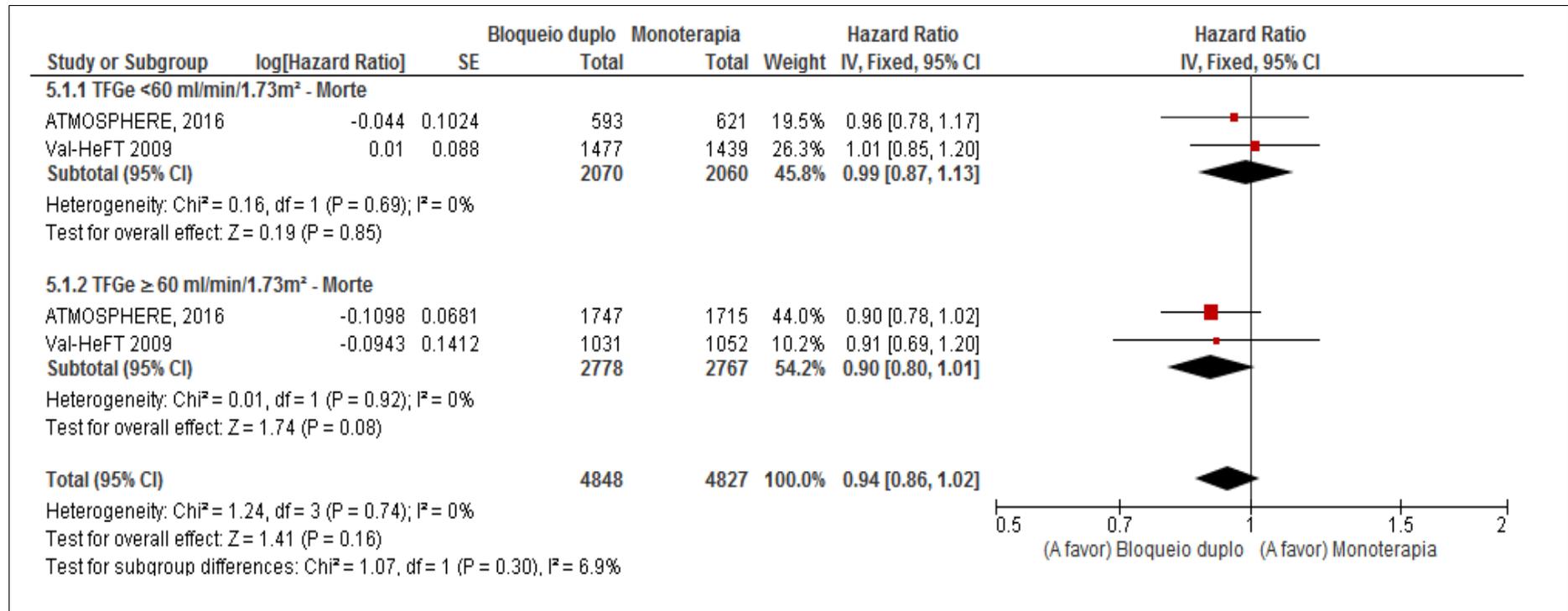


Figura 11 – Metanálise do evento morte com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O nome e ano dos estudos são apresentados seguidos do logaritmo do Hazard ratio (HR) com o erro padrão. O gráfico compara o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o HR com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o HR 0.94 (0.86-1.02), o teste de heterogeneidade: Chi<sup>2</sup>=1.24, df=3 (P=0.74); I<sup>2</sup>=0%; Teste para o efeito total do tratamento: Z=1.41 (P=0.16); Teste para diferença entre os subgrupos: Chi<sup>2</sup>=1.07, df=1 (P=0.30); I<sup>2</sup>=6.9%.

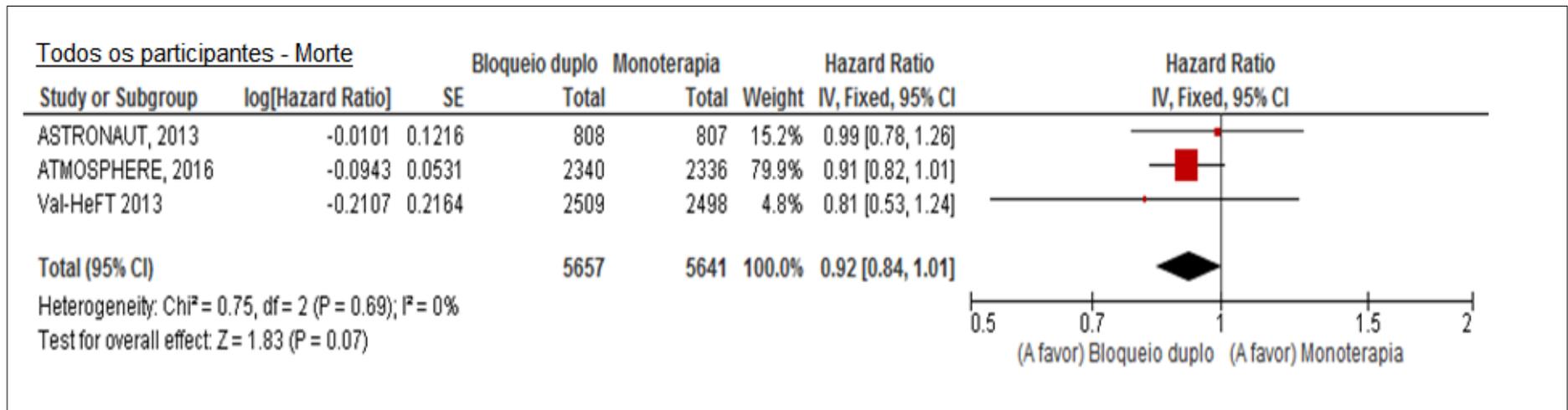


Figura 12 - Metanálise do evento morte com todos os participantes independente da função renal. O nome e ano dos estudos são apresentados seguidos do logaritmo do Hazard ratio (HR) com o erro padrão. O gráfico compara o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o Hazard ratio HR com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o HR 0.92 (0.84-1.01), o teste de heterogeneidade:  $\text{Chi}^2=0.75$ ,  $\text{df}=2$  ( $P=0.69$ );  $I^2=0\%$ ; Teste para o efeito total do tratamento:  $Z=1.83$  ( $P=0.07$ ).

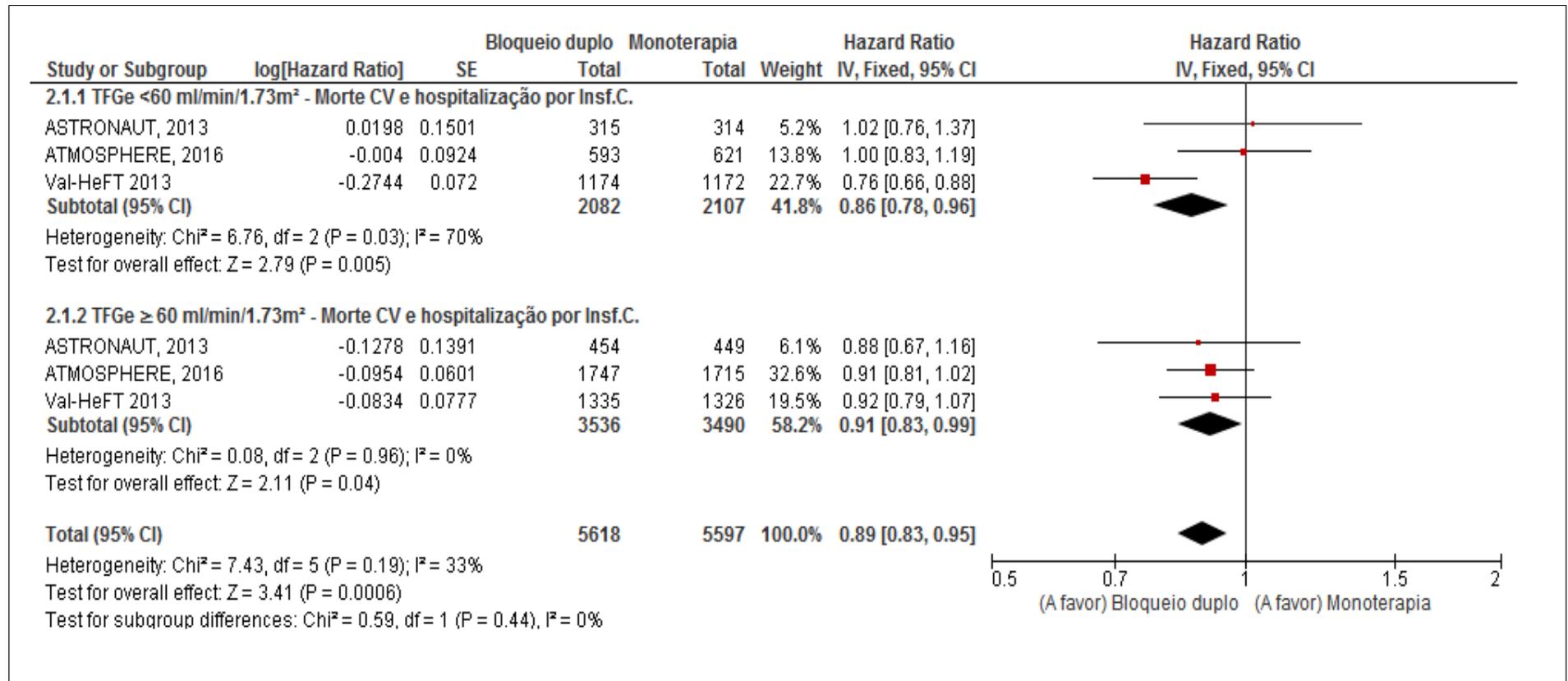


Figura 13 - Metanálise do evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O nome e ano dos estudos são apresentados seguidos do logaritmo do Hazard ratio (HR) com o erro padrão. O gráfico compara o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o HR com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o HR 0.89 (0.83-0.95), o teste de heterogeneidade: Chi<sup>2</sup>=7.43, df=5 (P=0.19); I<sup>2</sup> =33%; Teste para o efeito total do tratamento: Z=3.41 (P=0.0006); Teste para diferença entre os subgrupos: Chi<sup>2</sup>=0.59, df=1 (P=0.44); I<sup>2</sup> =0%.

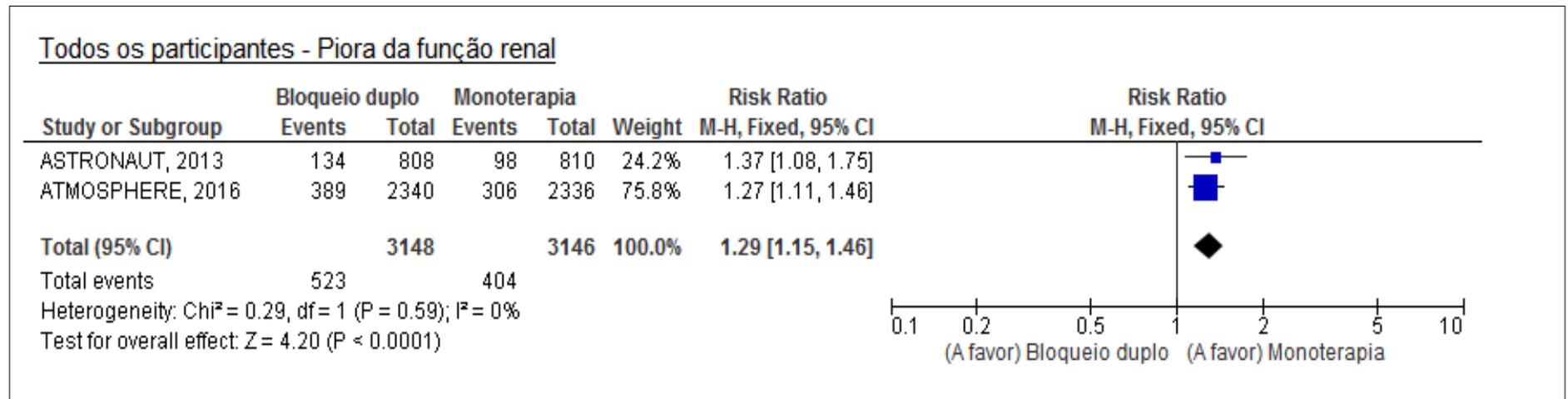


Figura 14 - Metanálise do evento adverso piora da função renal envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O gráfico apresenta o nome e ano dos estudos seguidos pelo número de eventos e o total de participantes, comparando o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o RR 1.29 (1.15-1.46), o teste de heterogeneidade:  $\text{Chi}^2=0.29$ ,  $\text{df}=1$  ( $P=0.59$ );  $I^2=0\%$ ; Teste para o efeito total do tratamento:  $Z=4.20$  ( $P < 0.0001$ ).

Todos os participantes - Piora da função renal - Descontinuação

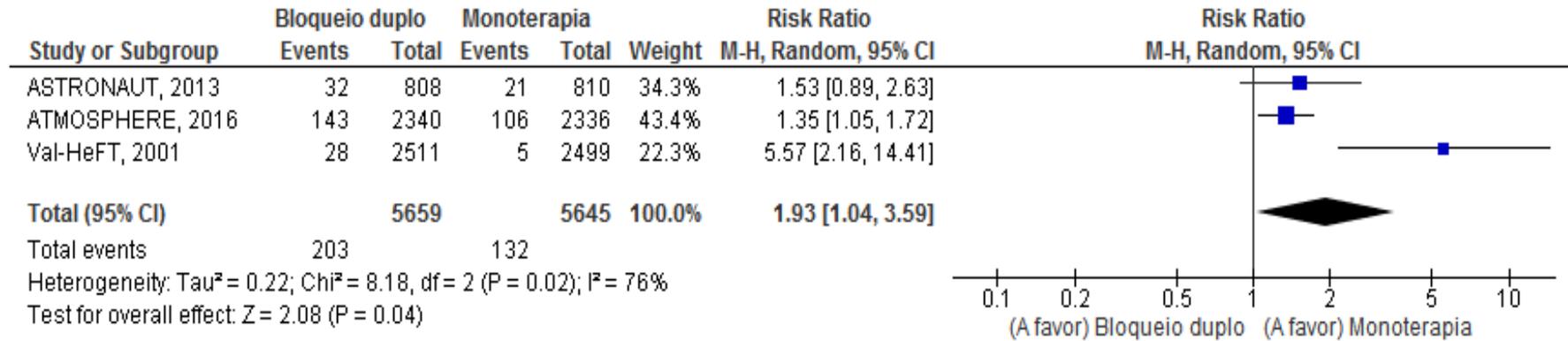


Figura 15 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por piora da função renal envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O gráfico apresenta o nome e ano dos estudos seguidos pelo número de eventos e o total de participantes, comparando o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o RR 1.93 (1.04-3.59), o teste de heterogeneidade: Tau<sup>2</sup>=0.22; Chi<sup>2</sup>=8.18, df=2 (P=0.02); I<sup>2</sup> =76%; Teste para o efeito total do tratamento: Z=2.08 (P=0.04).

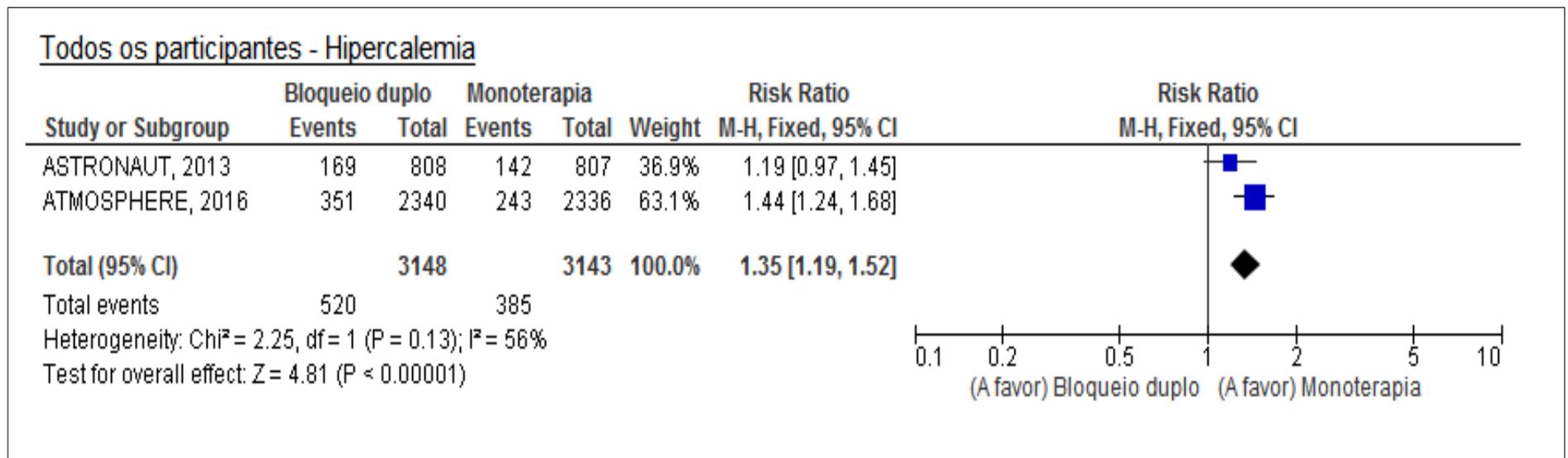


Figura 16 - Metanálise do evento hipercalemia envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O gráfico apresenta o nome e ano dos estudos seguidos pelo número de eventos e o total de participantes, comparando o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o RR 1.35 (1.19-1.52), o teste de heterogeneidade: Chi<sup>2</sup>=2.25, df=1 (P=0.13); I<sup>2</sup> =56%; Teste para o efeito total do tratamento: Z=4.81 (P <0.00001).

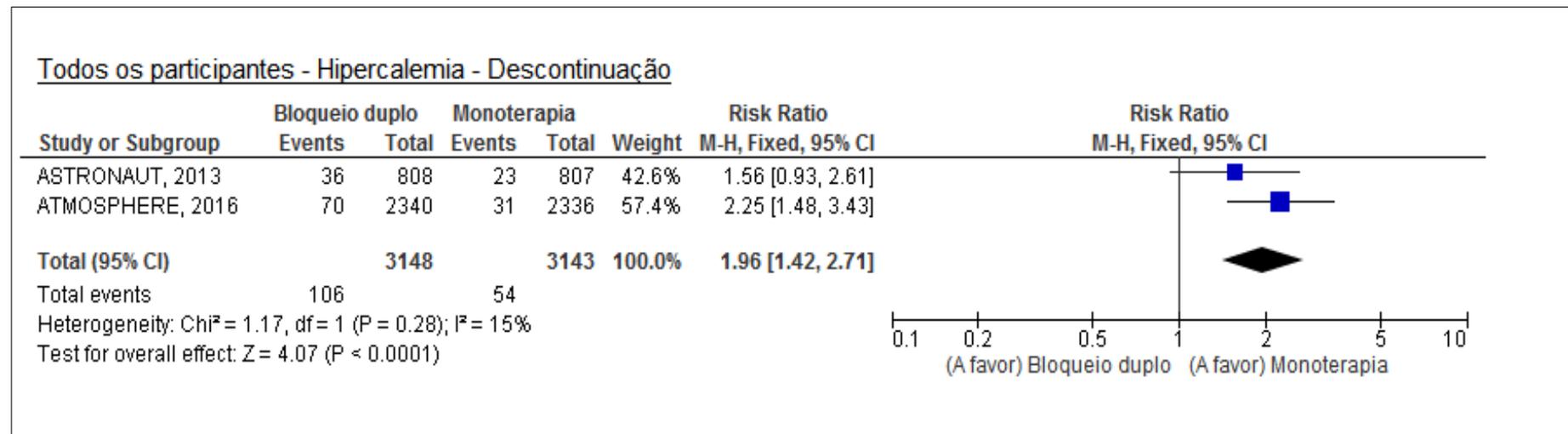


Figura 17 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por hipercalemia envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O gráfico apresenta o nome e ano dos estudos seguidos pelo número de eventos e o total de participantes, comparando o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o RR 1.96 (1.42-2.71), o teste de heterogeneidade:  $\text{Chi}^2=1.17$ ,  $\text{df}=1$  ( $P=0.28$ );  $I^2=15\%$ ; Teste para o efeito total do tratamento:  $Z=4.07$  ( $P < 0.0001$ ).

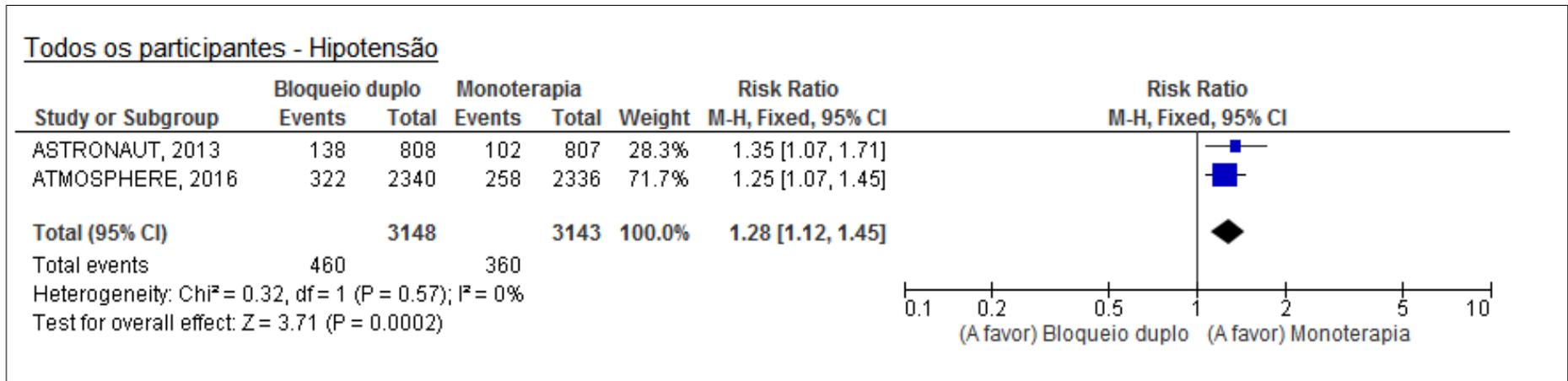


Figura 18 - Metanálise do evento hipotensão envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O gráfico apresenta o nome e ano dos estudos seguidos pelo número de eventos e o total de participantes, comparando o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o RR 1.28 (1.12-1.45), o teste de heterogeneidade: Chi<sup>2</sup>=0.32, df=1 (P=0.57); I<sup>2</sup> =0%; Teste para o efeito total do tratamento: Z=3.71 (P=0.0002).

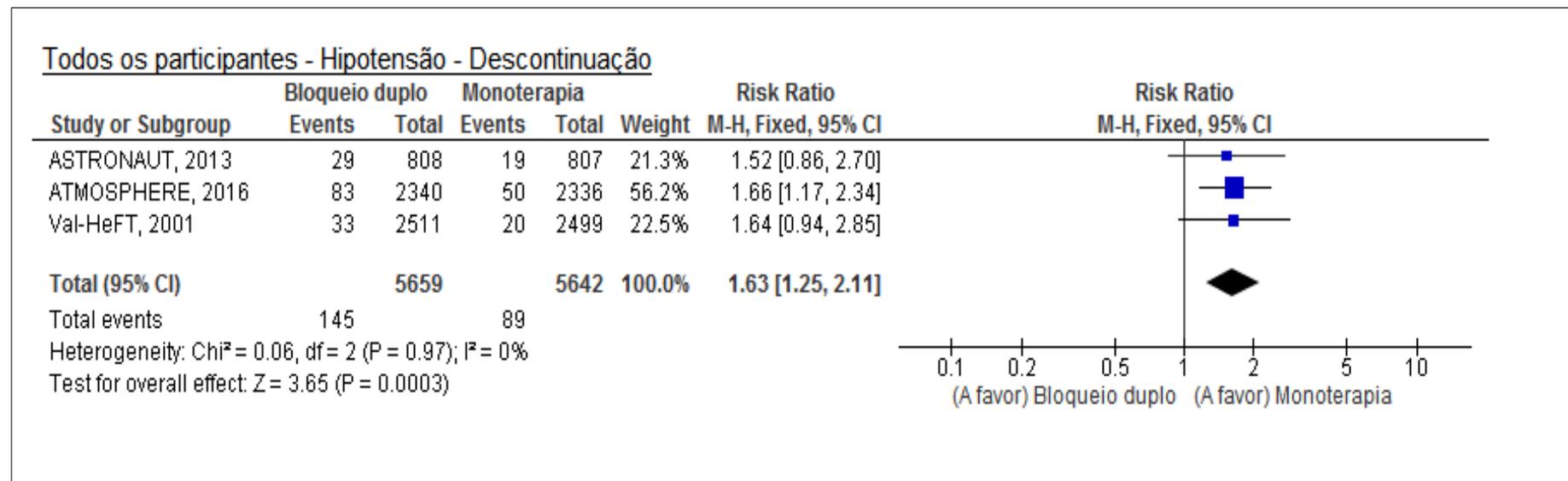


Figura 19 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por hipotensão envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). O gráfico apresenta o nome e ano dos estudos seguidos pelo número de eventos e o total de participantes, comparando o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o RR 1.63 (1.25-2.11), o teste de heterogeneidade:  $\text{Chi}^2=0.06$ ,  $\text{df}=2$  ( $P=0.97$ );  $I^2=0\%$ ; Teste para o efeito total do tratamento:  $Z=3.65$  ( $P=0.0003$ ).

## 5. DISCUSSÃO

### 5.1 SUMÁRIO DE EVIDÊNCIAS

A importância do bloqueio do SRA no tratamento da Insf.C. é inquestionável. Como o bloqueio isolado com o uso de iECA, BRA ou IDR estimula vias alternativas, a combinação terapêutica com dois ou mais medicamentos pode ser uma estratégia interessante para inibir o SRA de forma mais significativa(28, 44).

Contudo, apesar de já estar bem estabelecida que essa associação possa aumentar o risco de desenvolvimento de alguns efeitos adversos como hipercalemia, hipotensão e piora da função renal (52, 53, 72), uma pergunta que se impõe é se o custo benefício justifica a combinação terapêutica.

Os resultados dessa revisão sistemática mostram que as evidências do uso do bloqueio duplo do SRA ainda são limitadas nos pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção renal. Somente três grandes estudos foram incluídos na metanálise, no entanto, apenas um estudo apresentou resultados com bloqueio duplo utilizando a combinação BRA e iECA, e dois estudos com alisquireno associado a iECA/BRA(50, 51, 71).

A prevalência de disfunção renal nos pacientes com Insf.C. nos estudos incluídos variou de 13.7% a 58% (quadro 6), com exceção do estudo ARIANA-CHF-RD(69) que incluiu apenas pacientes portadores das duas comorbidades. Esses dados são similares à prevalência da DRC (32-51%) em pacientes portadores Insf.C. presentes na literatura(7, 11-14).

O estudo Val-HeFT, 2009 (71), mostrou que 58% do pacientes tinham TFGe menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, enquanto que a prevalência de disfunção renal nos pacientes do estudo ASTRONAUT (2013) foi de 38,9%, e no estudo ATMOSPHERE, 2016, foi de 13,7%(50, 51) .

Essa variação pode ser devido ao fato dos estudos terem estabelecido diferentes critérios de exclusão dos participantes quanto à função renal. O estudo Val-HeFT(46) possuiu um critério de exclusão menos restritivo, ao definir a exclusão

de pacientes com creatinina maior que 2,5 mg/dL. A estimativa da TFG para uma creatinina de 2,5 mg/dL, pela fórmula MDRD, para um homem de 63 anos (média de idade do estudo), não sendo descendente africano, seria por volta de 26-28 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Em contrapartida, os estudos ASTRONAUT e ATMOSPHERE, foram mais rigorosos em relação à função renal (quadro 4 e 6) excluindo os pacientes com TFGe <40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, contribuindo para um menor percentual de pacientes com disfunção renal (50, 51).

Ademais os outros critérios de seleção dos pacientes nos estudos (quadro 4) foram similares entre si, apresentando uma pequena variabilidade quanto a, fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), pressão arterial sistólica (PAS) e potássio sérico. Houve também uma variação da média/mediana do tempo de seguimento dos participantes entre os estudos (quadro 6), sendo os menores, os estudos ARIANA-CHF-RD (6,1 meses) e ASTRONAUT (11,3 meses), enquanto que o maior foi do ATMOSPHERE (36,6 meses) (50, 51, 69).

É possível averiguar que no estudo ASTRONAUT o uso de iECA/BRA (84,9%) foi singelamente menor que nos outros estudos (quadro 6). Outro importante ponto é a distribuição do uso de outros medicamentos no início dos estudos. No estudo Val-HeFT 34,5% dos pacientes estavam em uso de beta-bloqueadores e, 5% em uso antagonista do receptor de mineralocorticoide, um valor menor que os outros estudos(46).

A avaliação de risco de viés pela ferramenta *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials*(68) (figura 9 e 10), foi em sua maioria julgado com baixo risco de viés. A avaliação do GRADE variou de moderada a alta conforme os desfechos avaliados (Quadro S3). Assim, essas avaliações não evidenciaram vieses importantes que pudessem afetar a interpretação dos resultados da metanálise.

Houve apenas um julgamento como alto risco de viés (domínio relato de desfecho seletivo) para o estudo Val-HeFT (2013), entretanto, esse julgamento se deu pela falta da pré-especificação no protocolo quanto ao desfecho morte CV e hospitalização por Insf.C.(71). Todavia, não podemos desvalorizar o resultado desse estudo por essa razão, já que, em seu protocolo foi estabelecido a análise dos desfechos morte e eventos mórbidos, como hospitalização por Insf.C.. No Val-HeFT,

2009 (70), o desfecho do primeiro evento mórbido (incluiu hospitalização por Insf.C.) mostrou benefício da inclusão da valsartana na terapia comparado a monoterapia (quadro 7).

Ademais, apesar de algumas diferenças entre os estudos, as principais características clínicas dos participantes são semelhantes para a realização da metanálise.

As metanálises realizadas no presente estudo utilizaram o modelo de efeito fixo (exceto figura 15). O modelo de efeito fixo assume que existe um único verdadeiro efeito de tratamento comum entre os estudos, e que as diferenças entre as estimativas de efeitos dos estudos são atribuídas meramente aos erros amostrais (variabilidade dentro dos estudos). Quando existem fontes de heterogeneidade significantes entre os estudos é recomendável à utilização do modelo de efeito randômico(66).

O modelo randômico assume que o verdadeiro efeito do tratamento no estudo pode ser diferente entre eles, ou seja, não existe um único valor que estima a metanálise e sim uma distribuição de probabilidades, suposta como normal. Assim, este modelo atribui maior peso aos pequenos estudos, alargando o IC, o que pode ponderar de forma mais igualitária na presença de heterogeneidade significativa(66). Se os estudos não possuírem grande heterogeneidade, os gráficos para os modelos de efeito fixo e efeito randômico, serão similares(66).

A metanálise para o desfecho morte não foi estatisticamente significativa ( $p$  0.16) (Figura 11), o teste  $I^2$  para heterogeneidade foi de 0%, mostrando que os estudos são homogêneos, e, não houve diferença entre os subgrupos quanto a TFGe. Não foi incluído o estudo ASTRONAUT(51) nessa análise, pois os resultados não foram publicados, para os subgrupos com e sem alteração da função renal, para esse desfecho.

Assim, nós realizamos uma metanálise com o resultado geral, envolvendo todos os participantes dos estudos (Figura 12). O resultado para o desfecho morte não foi estatisticamente significativa, entretanto a análise mostra uma tendência de benefício a favor da terapia de bloqueio duplo ( $p$  0,07).

O resultado da metanálise para o desfecho morte corrobora com outras metanálises previamente publicadas que não mostraram benefício do uso da terapia do bloqueio duplo(52, 53), todavia devemos considerar que estas publicações não incluíram os resultados dos estudos ATMOSPHERE (2016) e ASTRONAUT (2013), nos quais o bloqueio duplo do SRA se deu com o acréscimo do alisquireno à terapia(50, 51).

Em se tratando dos resultados para morte CV e hospitalização por Insf.C., a metanálise (Figura 13) foi favorável ao uso do bloqueio duplo do SRA reduzindo o risco em 11% (p 0,0006). Essa metanálise com os grupos com ou sem disfunção renal mostrou redução de risco em 14% e 9% nos grupos com ou sem disfunção renal em uso da terapia combinada respectivamente, entretanto o benefício do bloqueio duplo independe da TFGe.

A metanálise apresentou uma pequena heterogeneidade ( $I^2=33\%$ ) revelando que os estudos são homogêneos. Para o subgrupo com TFGe  $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> a metanálise mostrou uma substancial heterogeneidade ( $I^2=70\%$ ), entretanto esse valor deve ser interpretado com cautela, já que não houve diferença estatística entre os subgrupos. Em virtude desse resultado poderia-se questionar a escolha do modelo de efeito fixo. Por essa razão, nós realizamos a análise utilizando o modelo de efeito randômico (suplemento figura S2). O resultado desta metanálise foi semelhante à análise realizada utilizando o modelo de efeito fixo (figura 13), e o benefício de redução de risco de 11% se manteve independente do subgrupo conforme a TFGe.

Um interessante ponto a ser abordado, é o resultado do estudo Val-HeFT, 2013(71), o qual mostrou benefício a favor da combinação terapêutica, enquanto que para os estudos, ASTRONAUT (2013) e ATMOSPHERE (2016), não confirmaram o mesmo achado(50, 51). Algumas circunstâncias devem ser discutidas para avaliar tais diferenças de resultado.

Notoriamente, o Val-HeFT(71) mostrou benefício HR 0,83 (0,75-0,92) (p 0,0005) da valsartana combinada ao uso de iECA para morte CV e hospitalização por Insf.C., por conseguinte, na hipótese de que a participação maior de pacientes com disfunção renal poderia ter influenciado os resultados, foi realizada a análise de subgrupo, mostrando que aparentemente o subgrupo com taxa de filtração menor

que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> teria maior benefício, todavia, o teste de interação do valor de p não foi estatisticamente significativo, não evidenciando diferença do efeito do tratamento entre os subgrupos.

Assim, a presente metanálise (figura 13) foi importante para avaliar se realmente não haveria diferença entre os grupos com TFGe maior e menor que 60mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, já que por vezes, as análises de subgrupo perdem poder estatístico na tentativa de elucidar o efeito do tratamento separadamente(73, 74).

A explicação para os diferentes resultados apresentados pelos estudos Val-HeFT (2013), ASTRONAUT (2013) e ATMOSPHERE (2016) para o desfecho morte CV e hospitalização por Insf.C. não é clara. Um fator que poderia influenciar seria o percentual reduzido de pacientes em uso de (34,5%) beta-bloqueadores e (5%) antagonista do receptor de mineralocorticoide no estudo Val-HeFT (quadro 6) quando com parado ao ASTRONAUT (8,7% e 55,4% respectivamente) e ATMOSPHERE (92,0% e 36,6% respectivamente)(46, 50, 51, 71).

Curiosamente, outro estudo com bloqueio duplo com BRA e iECA (CHARM-added) em portadores de Insf.C. mostrou resultados positivos HR(IC 95%) 0,85 (0,75 – 0,96) p 0.01, quanto a morte CV e hospitalização por Insf.C. (45). No grupo candesartana combinado a iECA, 55% estavam em uso de beta-bloqueador e 17,4% antagonistas dos receptores de mineralocorticoides no início do estudo, sendo que 33% dos integrantes tinham TFGe <60mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Infelizmente os resultados dos subgrupos não foram publicados e nem disponibilizados para análise(45).

A observação dos resultados favoráveis dos estudos Val-HeFT(71) e CHARM-Added(45), para o bloqueio duplo com uso de BRA e iECA, em contraste com os resultados dos estudos ASTRONAUT(51) e ATMOSPHERE(50) poderiam sugerir diferenças farmacológicas dos diferentes bloqueios. Tanto o BRA quanto o iECA eleva os níveis da angiotensina 1-7 (produto da degradação da angiotensina I e II) (30) enquanto que , o alisquireno, por realizar um bloqueio no início da via do SRA, não eleva e pode até diminuir a concentração desse peptídeo(75). Considerando que a angiotensina 1-7 antagoniza as ações deletérias da angiotensina II favorecendo uma ação vasodilatadora e anti-proliferativa é possível que uso combinado de BRA e iECA justifique os resultados favoáveis dos estudos Val-HeFT e CHARM-Added.

Com o objetivo de analisar essa possibilidade realizamos uma nova metanálise comparando os estudos com bloqueio duplo realizado com BRA combinado a iECA (CHARM-Added(45), VALIANT(47) e Val-HeFT(71)) versus os estudos que utilizaram alisquireno adicionado a BRA/iECA (ASPIRE(76), ASTRONAUT(51) e ATMOSPHERE(50)). Para essa metanálise foram considerados os resultados dos estudos CHARM-Added, VALIANT e ASPIRE, os quais foram excluídos dessa revisão unicamente por não possuírem os dados para análise de subgrupo quanto a TFGe. O resultado dessa nova análise (suplemento figura S3) mostrou redução de risco em 9% (p 0,010) para morte CV e hospitalização por Insf.C. para o bloqueio duplo. O teste para avaliar diferença do efeito do tratamento entre os grupos com bloqueio duplo BRA com iECA vs. alisquireno com iECA/BRA não foi significativo, sugerindo que o benefício do tratamento com bloqueio duplo para esse desfecho não difere entre os estudos que realizaram o bloqueio duplo com BRA adicionado a iECA e os estudos que utilizaram a adição do alisquireno. É importante salientar que essa análise não foi o objetivo do presente trabalho.

Os resultados para todos os eventos adversos avaliados, piora aguda da função renal, piora da função renal, hipotensão e hipercalemia, não foram favoráveis ao uso do bloqueio duplo (quadros 9 e 11).

A partir dos dados apresentados no artigo Val-HeFT, 2013(71), foi possível calcular o RR para piora aguda da função renal. Para o grupo com TFGe menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> observou-se um risco 3,19 vezes maior de ter o evento quando em uso de bloqueio duplo. Já os participantes com função renal maior que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> o risco para ocorrência do evento foi 2.03 vezes maior com uso do bloqueio duplo quando comparado a monoterapia. O teste de diferença entre os grupos calculado pelo RevMan 5.3(67) foi significativo [Chi<sup>2</sup> = 4.57 df =1 (P=0.03), I<sup>2</sup>=78%]. Infelizmente, a metanálise não pode ser realizada para piora aguda da função renal, pois os outros estudos não analisaram esse evento.

As metanálises para os eventos adversos (figuras 14, 16 e 18) foram favoráveis à monoterapia, mostrando que houve um aumento de risco de 29% para piora da função renal, 35% para hipercalemia e 28% para hipotensão nos pacientes em uso da terapia do bloqueio duplo quando comparado à monoterapia. Já a análise da descontinuação do tratamento por efeito adverso (figuras 15, 17 e

19), observou-se que a combinação terapêutica levou 3,59% (vs. 2,34%) a descontinuar por piora da função renal, 3,37% (vs. 1,72%) por hipercalemia e, 2,56% (vs. 1,58%) por hipotensão.

Esses resultados demonstram claramente que a terapia de bloqueio duplo do SRA aumenta o risco de efeitos adversos, porém, considerando, que a metanálise para morte CV e hospitalização por Insf.C. sugere um efeito benéfico, a associação dos medicamentos BRA com iECA ou a adição do alisquireno com BRA/iECA pode ser recomendada levando em conta o custo-benefício, já que esses efeitos adversos podem ser monitorados por exames de rotina. A realização de mais estudos é necessária para explorar o uso do bloqueio duplo em pacientes com Insf.C. e disfunção renal.

Uma nova proposta de bloqueio do duplo do SRA vem sendo atualmente abordada com o peptídeo inibidor da neprilisina e dos receptores de angiotensina (INRA), LCZ696 (sacubitril associado à valsartana)(77). O inibidor da neprilisina, uma endopeptidase neutra responsável pelo catabolismo de peptídeos vasoativos(78), pode contribuir para o tratamento de pacientes com Insf.C. ao diminuir a ativação neuro-hormonal do SRA (79).

O estudo PARADIGM-HF mostrou superioridade do LCZ696 vs. enalapril quanto à morte e hospitalização por Insf.C. e, evidenciou uma redução de risco de 20% para morte cardiovascular e hospitalização por Insf.C., com resultado similar entre os grupos com TFGe maior ou menor que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>(77).

O estudo relatou hipotensão sintomática com pressão arterial sistólica <90 mmHg em 2,7% no grupo LCZ696 vs. 1,4% no grupo enalapril, entretanto para piora da função renal e hipercalemia, a proporção relatada foi significativamente menor no grupo LCZ696. Para descontinuação do tratamento para o desfecho de piora da função renal o resultado foi significativamente favorável da terapia com LCZ696. Assim, esse novo bloqueio duplo pode ser uma solução para contornar as vias alternativas de supra ativação do SRA com efeitos adversos menores(77).

## 5.2 LIMITAÇÕES

As limitações dessa revisão sistemáticas contemplam primeiramente, as limitações da própria técnica, que apesar de ser referência da medicina baseada em evidência, não é livre de vieses(66).

A execução de uma revisão sistemática envolvendo populações mistas é naturalmente mais complexa, pois a estratégia de busca combinando populações pode aumentar a especificidade e diminuir a sensibilidade da pesquisa, podendo ocorrer à perda de algum estudo de interesse, além do que, houve a necessidade da aplicação de um filtro na busca da base de dados Embase para reduzir o número de artigos e facilitar o gerenciamento. Essa prática pode ter gerado a perda algum artigo não classificado corretamente pela base de dados, em vistas de contornar essa situação foi aplicado outras estratégias como a busca manual e a pesquisa na literatura cinzenta.

Outra limitação a ser apontada, é que inicialmente no protocolo dessa revisão esperava-se analisar pacientes com Insf.C. e doença renal crônica concomitante, todavia, os artigos possuíam critérios de exclusão pela função renal o que restringiu uma melhor avaliação de paciente com TFGe reduzidas. Por conseguinte, os artigos incluídos, apenas subdividiram os resultados em grupos baseado na taxa de filtração glomerular estimada, não contemplando todos os critérios para definição da doença renal crônica, impossibilitando a realização da análise dos pacientes com proteinúria e TFGe normal.

Uma limitação adicional é o número pequeno de ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura que analisaram os subgrupos de pacientes com Insf.C. e disfunção renal. Por falta de dados, diversos estudos foram excluídos. Os resultados extraídos para essa revisão são análises de subgrupo de ensaios clínicos randomizados envolvendo pacientes com Insf.C. os quais não planejaram como objetivo principal avaliar pacientes com disfunção renal concomitante, o que de certa maneira inviabilizou a avaliação mais aprofundada de alguns desfechos, como os eventos adversos nos portadores de Insf.C. com disfunção renal. Além do mais, outros desfechos incluídos no protocolo de registro não puderam ser analisados por falta de dados.

Além do número de estudos, as metanálises compararam estudos com tempo de seguimento diferentes, uso de bloqueio duplo com porcentagem diversa e uso de outros medicamentos não foi uniforme entre os estudos.

## 5 CONCLUSÃO

A evidência para a recomendação do uso de bloqueio duplo em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção renal ainda é limitada. Entretanto, a metanálise para morte CV e hospitalização por Insf.C. foi favorável ao uso do bloqueio duplo, mostrando redução de risco em 11%, independentemente do grupo com e sem disfunção renal, evidenciando que o benefício se mantém entre os grupos.

Apesar dos eventos adversos apresentados serem mais frequentes no uso do bloqueio duplo do SRA, a grande maioria dos pacientes não necessitou descontinuar a combinação terapêutica. Como a piora da função renal, hipotensão e hipercalemia são monitoráveis por exames de rotina, a recomendação para uso do bloqueio duplo não deve ser contraindicada, devendo-se levar em consideração a relação de custo-benefício individual de cada paciente para sua utilização.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-33.
2. Chang PP, Chambless LE, Shahar E, Bertoni AG, Russell SD, Ni H, et al. Incidence and survival of hospitalized acute decompensated heart failure in four US communities (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol.* 2014;113(3):504-10.
3. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):606-19.
4. Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS) - DATASUS. Ministério da Saúde. 2016.
5. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
6. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Butler J, Karayannis G, Georgiopoulou VV, Skoularigis J, et al. Epidemiology and importance of renal dysfunction in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):411-20.
7. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlstrom U, Tavazzi L, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):103-11.
8. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol.* 2017;(2):104-114.
9. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.

10. Censo de Diálise. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). 2015.
11. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113(5):671-8.
12. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):393-8.
13. Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(10):610-23.
14. Lofman I, Szummer K, Hagerman I, Dahlstrom U, Lund LH, Jernberg T. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart*. 2016;3(1):e000324.
15. Chronic Heart Failure: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care: Partial Update. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London 2010.
16. Orsborne C, Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. The renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure for the non-specialist: the past, the present and the future. *Postgrad Med J*. 2017;93(1095):29-37.
17. Bocchi EA M-BF, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Sociedade Brasileira, *Cardiologia*. d. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica *Arq Bras Cardiol* 2012;98(supl. 1):1-33.
18. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
19. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123(18):1996-2004; discussion 5.

20. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62.
21. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2016; pii: S0140-6736(16)32064-5
22. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
23. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ*. 1990;300(6720):297-300.
24. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
25. Saxena A. The role of Angiotensin II in central autonomic and endocrine regulation. <http://digitalcommons.hsc.unt.edu/theses/798>: University of North Texas - Health Science Center; 2014.
26. Passos-Silva DG, Brandan E, Santos RA. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):310-20.
27. Seva Pessoa B, van der Lubbe N, Verdonk K, Roks AJ, Hoorn EJ, Danser AH. Key developments in renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(1):26-36.
28. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension*. 1998;32(3):387-92.
29. Santos RA, Ferreira AJ, Simoes ESAC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol*. 2008;93(5):519-27.
30. Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 2014;63(6):1138-47.
31. Lee VC, Lloyd EN, Dearden HC, Wong K. A systematic review to investigate whether Angiotensin-(1-7) is a promising therapeutic target in human heart failure. *Int J Pept*. 2013;2013:260346.

32. Fraga-Silva RA, Ferreira AJ, Dos Santos RA. Opportunities for targeting the angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor pathway in hypertension. *Current hypertension reports*. 2013;15(1):31-8.
33. Passos-Silva DG, Verano-Braga T, Santos RA. Angiotensin-(1-7): beyond the cardio-renal actions. *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(7):443-56.
34. Stier CT, Jr., Chander PN, Rocha R. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiology in review*. 2002;10(2):97-107.
35. Burchill L, Velkoska E, Dean RG, Lew RA, Smith AI, Levidiotis V, et al. Acute kidney injury in the rat causes cardiac remodelling and increases angiotensin-converting enzyme 2 expression. *Experimental physiology*. 2008;93(5):622-30.
36. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *The American journal of medicine*. 2002;113(5):409-18.
37. Briet M, Schiffrin EL. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(5):261-73.
38. Santos P, Krieger JE, Pereira AC. Renin Angiotensin System, Hypertension; and Chronic Kidney Disease: Pharmacogenetic Implications. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2012;120(2):77-88.
39. Brands MW, Fitzgerald SM. Arterial pressure control at the onset of type I diabetes: the role of nitric oxide and the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):126S-31S.
40. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res*. 2016;118(8):1313-26.
41. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J*. 1999;20(2):136-9.
42. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7.

43. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, Stolfo D, Zecchin M, Barbati G, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(3):317-24.
44. Spinale FG, de Gasparo M, Whitebread S, Hebbar L, Clair MJ, Melton DM, et al. Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: I. Effects on left ventricular performance and neurohormonal systems. *Circulation.* 1997;96(7):2385-96.
45. Weir RA, McMurray JJ, Puu M, Solomon SD, Olofsson B, Granger CB, et al. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(2):157-63.
46. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-75.
47. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1285-95.
48. Seed A, Gardner R, McMurray J, Hillier C, Murdoch D, MacFadyen R, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(11):1120-7.
49. Schrotten NF, Gaillard CA, van Veldhuisen DJ, Szymanski MK, Hillege HL, de Boer RA. New roles for renin and prorenin in heart failure and cardiorenal crosstalk. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):191-201.
50. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Kober LV, Desai AS, et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1521-32.
51. Gheorghide M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions

among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. JAMA. 2013;309(11):1125-35.

52. Kuenzli A, Bucher HC, Anand I, Arutiunov G, Kum LC, McKelvie R, et al. Meta-analysis of combined therapy with angiotensin receptor antagonists versus ACE inhibitors alone in patients with heart failure. PLoS One. 2010;5(4):e9946.

53. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013;346:f360..

54. Ruggenti P, Remuzzi G. Renin-angiotensin system: Meta-analyses can misdirect decisions on treatment. Nat Rev Nephrol. 2013;9(6):311-2.

55. Panic N, Leoncini E, de Belvis G, Ricciardi W, Boccia S. Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. PLoS One. 2013;8(12):e83138.

56. Silva A, Martini, A. , De Luca Canto G., Guerra ENS, Neves, FAR. Effects of dual blockages of the renin angiotensin system upon renal and cardiac outcomes and adverse effects in patients with heart failure and renal dysfunction: systematic review. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews 2015.

57. COCHRANE Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2016. Available from: <http://www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html>.

58. Embase - Elsevier base de dados 2016. Available from: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>.

59. LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde 2016. Available from: <http://metodologia.lilacs.bvsalud.org/php/level.php?lang=pt&component=74&item=65>

60. PUBMED. PubMed Help [Internet] 2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3827/>.

61. WEB OF SCIENCE - Coleção Principal (Thomson Reuters Scientific) 2016. Available from:

[http://buscador.periodicos.capes.gov.br.ez54.periodicos.capes.gov.br/V/AP9IV2KCP5R8GYXJDG2LH1NB1YVLQPIKM67ILKC97MNI7G5P1T-03418?func=find-db-info&doc\\_num=000002653](http://buscador.periodicos.capes.gov.br.ez54.periodicos.capes.gov.br/V/AP9IV2KCP5R8GYXJDG2LH1NB1YVLQPIKM67ILKC97MNI7G5P1T-03418?func=find-db-info&doc_num=000002653).

62. NCT - Number of clinical trial 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site>.

63. WHO. ICTRP - International Clinical Trials Registry Platform 2016. Available from: <http://www.who.int/ictrp/en/>

64. GOOGLE Acadêmico. 2016. Available from: <https://scholar.google.com.br/intl/pt-BR/scholar/about.html>.

65. OpenGrey 2016. Available from: <http://www.opengrey.eu/about>.

66. Higgins JPT GS. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

67. Review Manager (RevMan) Windows 8.1. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2014.

68. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.

69. Schrotten NF, Damman K, Hemmeler MH, Voors AA, Navis G, Gaillard CA, et al. Effect of additive renin inhibition with aliskiren on renal blood flow in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction (Additive Renin Inhibition with Aliskiren on renal blood flow and Neurohormonal Activation in patients with Chronic Heart Failure and Renal Dysfunction). *Am Heart J*. 2015;169(5):693-701.e3.

70. Anand IS, Bishu K, Rector TS, Ishani A, Kuskowski MA, Cohn JN. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation*. 2009;120(16):1577-84.

71. Lesogor A, Cohn JN, Latini R, Tognoni G, Krum H, Massie B, et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-

angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(11):1236-44.

72. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail.* 2008;14(3):181-8.

73. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ.* 2003;326(7382):219.

74. Dijkman B, Kooistra B, Bhandari M. How to work with a subgroup analysis. *Canadian Journal of Surgery.* 2009;52(6):515-22.

75. Rusai K, Schmaderer C, Hermans JJ, Lutz J, Heemann U, Baumann M. Direct renin inhibition in a rat model of chronic allograft injury. *Transplantation.* 2011;92(9):999-1004.

76. Solomon SD, Shin SH, Shah A, Skali H, Desai A, Kober L, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J.* 2011;32(10):1227-34.

77. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.

78. Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension.* 2004;44(6):913-8.

79. Lillyblad MP. Dual Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibition with Sacubitril/Valsartan in Chronic Systolic Heart Failure: Understanding the New PARADIGM. *Ann Pharmacother.* 2015;49(11):1237-51.

80. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

## APÊNDICE

APÊNDICE A - Identificação dos descritores no PubMed para definição do paciente/população (P), segundo estratégia PICO. Elaborado pela autora.

Termos	Resultado detalhado da busca
Heart Failure	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"heart failure"</b> [All Fields]
Cardiac Failure	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"cardiac failure"</b> [All Fields]
Heart Decompensation	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "decompensation"[All Fields]) OR <b>"heart decompensation"</b> [All Fields]
Decompensation, Heart	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("decompensation"[All Fields] AND "heart"[All Fields])
Heart Failure, Right-Sided	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "right"[All Fields] AND "sided"[All Fields]) OR "heart failure, right sided"[All Fields]
Heart Failure, Right Sided	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "right"[All Fields] AND "sided"[All Fields]) OR <b>"heart failure, right sided"</b> [All Fields]
Right-Sided Heart Failure	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("right"[All Fields] AND "sided"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"right sided heart failure"</b> [All Fields]
Right Sided Heart Failure	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("right"[All Fields] AND "sided"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"right sided heart failure"</b> [All Fields]

continua

Myocardial Failure	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("myocardial"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"myocardial failure"[All Fields]</b>
Congestive Heart Failure	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("congestive"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"congestive heart failure"[All Fields]</b>
Heart Failure, Congestive	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "congestive"[All Fields]) OR <b>"heart failure, congestive"[All Fields]</b>
Heart Failure, Left-Sided	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "left"[All Fields] AND "sided"[All Fields])
Heart Failure, Left Sided	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "left"[All Fields] AND "sided"[All Fields])
Left-Sided Heart Failure	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("left"[All Fields] AND "sided"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"left sided heart failure"[All Fields]</b>
Left Sided Heart Failure	<b>"heart failure"[MeSH Terms]</b> OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] OR ("left"[All Fields] AND "sided"[All Fields] AND "heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"left sided heart failure"[All Fields]</b>

conclusão.

APÊNDICE B - Identificação dos descritores no PubMed para definição do paciente/população (P), segundo estratégia PICO. Elaborado pela autora.

Termos	Resultado detalhado da busca
Kidney Diseases	<b>"kidney diseases"[MeSH Terms]</b> OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields]
Disease, Kidney	<b>"kidney diseases"[MeSH Terms]</b> OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "kidney diseases"[All Fields] OR ("disease"[All Fields] AND "kidney"[All Fields]) OR <b>"disease, kidney"[All Fields]</b>
Diseases, Kidney	<b>"kidney diseases"[MeSH Terms]</b> OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR <b>"kidney diseases"</b> [All Fields] OR ("diseases"[All Fields] AND "kidney"[All Fields]) OR <b>"diseases, kidney"</b> [All Fields]
Kidney Disease	<b>"kidney diseases"[MeSH Terms]</b> OR ("kidney"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR <b>"kidney diseases"</b> [All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR <b>"kidney disease"</b> [All Fields]
Renal Insufficiency	<b>"renal insufficiency"[MeSH Terms]</b> OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields]
Renal Insufficiencies	<b>"renal insufficiency"[MeSH Terms]</b> OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiencies"[All Fields]) OR <b>"renal</b>

continua

	<b>insufficiencies</b> "[All Fields]
Kidney Insufficiency	<b>"renal insufficiency"</b> [MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"kidney insufficiency"</b> [All Fields]
Insufficiency, Kidney	<b>"renal insufficiency"</b> [MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("insufficiency"[All Fields] AND "kidney"[All Fields]) OR <b>"insufficiency, kidney"</b> [All Fields]
Kidney Insufficiencies	<b>"renal insufficiency"</b> [MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "insufficiencies"[All Fields]) OR <b>"kidney insufficiencies"</b> [All Fields]
Kidney Failure	<b>"renal insufficiency"</b> [MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"kidney failure"</b> [All Fields]
Failure, Kidney	<b>"renal insufficiency"</b> [MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("failure"[All Fields] AND "kidney"[All Fields]) OR <b>"failure, kidney"</b> [All Fields]

continuação

Failures, Kidney	<b>"renal insufficiency"[MeSH Terms]</b> OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("failures"[All Fields] AND "kidney"[All Fields])
Kidney Failures	<b>"renal insufficiency"[MeSH Terms]</b> OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("kidney"[All Fields] AND "failures"[All Fields]) OR <b>"kidney failures"</b> [All Fields]
Renal Failure	<b>"renal insufficiency"[MeSH Terms]</b> OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "renal insufficiency"[All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR <b>"renal failure"</b> [All Fields]
Failure, Renal	<b>"renal insufficiency"[MeSH Terms]</b> OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("failure"[All Fields] AND "renal"[All Fields]) OR <b>"failure, renal"</b> [All Fields]
Failures, Renal	<b>"renal insufficiency"[MeSH Terms]</b> OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("failures"[All Fields] AND "renal"[All Fields])
Renal Failures	<b>"renal insufficiency"[MeSH Terms]</b> OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "failures"[All Fields]) OR <b>"renal failures"</b> [All Fields]

continuação.

Renal Dysfunction	<b>"renal insufficiency"[MeSH Terms]</b> OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR <b>"renal insufficiency"</b> [All Fields] OR ("renal"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields]) OR <b>"renal dysfunction"</b> [All Fields]
----------------------	--

conclusão.

APÊNDICE C - Identificação dos descritores no PubMed para definição da intervenção/comparador (I) /(C), segundo estratégia PICO. Elaborado pela autora

Termos	Resultado detalhado da busca
Renin-Angiotensin System	<b>"renin-angiotensin system"[MeSH Terms] OR ("renin-angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin-angiotensin system"[All Fields] OR ("renin"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin angiotensin system"[All Fields]</b>
Renin Angiotensin System	<b>"renin-angiotensin system"[MeSH Terms] OR ("renin-angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin-angiotensin system"[All Fields] OR ("renin"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin angiotensin system"[All Fields]</b>
System, Renin-Angiotensin	<b>"renin-angiotensin system"[MeSH Terms] OR ("renin-angiotensin"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "renin-angiotensin system"[All Fields] OR ("system"[All Fields] AND "renin"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields]) OR "system, renin angiotensin"[All Fields]</b>
Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers	<b>"angiotensin ii type 1 receptor blockers"[Pharmacological Action] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[MeSH Terms] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[All Fields]</b>
Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists	<b>"angiotensin ii type 1 receptor blockers"[Pharmacological Action] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[MeSH Terms] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[All Fields] OR "angiotensin ii type 1 receptor antagonists"[All Fields]</b>
Type 1 Angiotensin Receptor Blockers	<b>"angiotensin ii type 1 receptor blockers"[Pharmacological Action] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[MeSH Terms] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[All Fields] OR "type 1 angiotensin receptor blockers"[All Fields]</b>
Angiotensin 2 Type 1 Receptor Antagonists	<b>"angiotensin ii type 1 receptor blockers"[Pharmacological Action] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[MeSH Terms] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[All Fields] OR "angiotensin 2 type 1 receptor antagonists"[All Fields]</b>
Type 1 Angiotensin Receptor Antagonists	<b>"angiotensin ii type 1 receptor blockers"[Pharmacological Action] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[MeSH Terms] OR "angiotensin ii type 1 receptor blockers"[All Fields] OR "type 1 angiotensin receptor antagonists"[All Fields]</b>

continua

Selective Angiotensin II Receptor Antagonists	"angiotensin ii type 1 receptor blockers"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin ii type 1 receptor blockers"[MeSH Terms]</b> OR <b>"angiotensin ii type 1 receptor blockers"</b> [All Fields] OR ("selective"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "ii"[All Fields] AND "receptor"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR <b>"selective angiotensin ii receptor antagonists"</b> [All Fields]
Sartans	"angiotensin ii type 1 receptor blockers"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin ii type 1 receptor blockers"[MeSH Terms]</b> OR <b>"angiotensin ii type 1 receptor blockers"</b> [All Fields] OR <b>"sartans"</b> [All Fields]
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields]
Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields]
Inhibitors, Kininase II	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields] OR ("inhibitors"[All Fields] AND "kininase"[All Fields] AND "ii"[All Fields])
Kininase II Antagonists	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields] OR ("kininase"[All Fields] AND "ii"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields])

continuação

Kininase II Inhibitors	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields] OR ("kininase"[All Fields] AND "ii"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"kininase ii inhibitors"</b> [All Fields]
Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields] OR <b>"angiotensin i converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields]
Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "angiotensin-converting enzyme inhibitors"[All Fields] OR <b>"angiotensin i converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields]
Antagonists, Angiotensin-Converting Enzyme	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields] OR ("antagonists"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields])
Antagonists, Angiotensin Converting Enzyme	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields] OR ("antagonists"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields])
Antagonists, Kininase II	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms]</b> OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR <b>"angiotensin-converting enzyme inhibitors"</b> [All Fields] OR ("antagonists"[All Fields] AND "kininase"[All Fields] AND "ii"[All Fields])
Inhibitors, ACE	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR <b>"angiotensin-</b>

Continuação

	<b>converting enzyme inhibitors</b> [MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[All Fields] OR (" <b>inhibitors</b> "[All Fields] AND " <b>ace</b> "[All Fields])
ACE Inhibitors	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[All Fields] OR ("ace"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR " <b>ace inhibitors</b> "[All Fields]
Inhibitors, Angiotensin-Converting Enzyme	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[All Fields] OR ("inhibitors"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields]) OR " <b>inhibitors, angiotensin converting enzyme</b> "[All Fields]
Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Converting	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[All Fields] OR ("enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields])
Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[All Fields] OR ("inhibitors"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields]) OR " <b>inhibitors, angiotensin converting enzyme</b> "[All Fields]
Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR " <b>angiotensin converting</b>

Continuação

	<b>enzyme antagonists</b> [All Fields]
Angiotensin Converting Enzyme Antagonists	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR " <b>angiotensin converting enzyme antagonists</b> "[All Fields]
Enzyme Antagonists, Angiotensin-Converting	"angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR " <b>angiotensin-converting enzyme inhibitors</b> "[All Fields] OR ("enzyme"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields] AND "angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields])
Aliskiren	"aliskiren"[Supplementary Concept] OR " <b>aliskiren</b> "[All Fields]
rasilez	"aliskiren"[Supplementary Concept] OR "aliskiren"[All Fields] OR " <b>rasilez</b> "[All Fields]
Tekturna	"aliskiren"[Supplementary Concept] OR "aliskiren"[All Fields] OR " <b>tekturna</b> "[All Fields]

conclusão.

APÊNDICE D - Detalhamento dos resultados obtidos na busca realizada no Embase sem a aplicação do filtro "Artigos". Número total de documentos e o número para cada tipo de documento encontrado.

Elaborado pela autora

Busca no Embase	Nº de documentos
Total de documentos	7.886
Artigos	3.208
Revisões	2.914
Resumos de conferência	461
Artigo de conferência	337
Editoriais	277
Nota	244
Pequeno inquérito	185
Artigos em fase de publicação	184
Carta	11
Revisão de conferência	2
Capítulo de livro	1

## SUPLEMENTO

Suplemento - Quadro S1 - Artigos excluídos e razão de exclusão (n=91). Número (Nº) da referência, autor e ano, e, razão para exclusão. (1) Revisão (n = 6); (2) Monoterapia (n =20); (3) Estudos com apenas insuficiência cardíaca ou doença renal (n = 23);(4) Intervenção com espironolactona (antagonista dos receptores de mineralocorticoides) ou outro medicamento ou procedimentos médicos (n = 1);(5) Tripla terapia (n =0);(6) Dados insuficientes (n =39); (7) Participantes em hemodiálise (n=1).

Nº referência	Autor/Ano	Razão para exclusão
1.	Agarwal R., et al, 2001	3
2.	Aleksova, A. et al, 2012	2
3.	Anavekar, N. S., et al, 2008	6
4.	Anavekar. N.S, et al, 2004	6
5.	Azizi, M., et al, 2004	1
6.	Azizi, M., et al, 2013	1
7.	Becquemont, L., et al, 2015	2
8.	Berl, T. et al, 2003	2
9.	Berra, G., et al, 2015	2
10.	Brunner-La Rocca, H. P., et al, 2015	6
11.	Carr, A. A., et al, 2005	2
12.	de Zeeuw, D., et al, 2004	2
13.	Desai, A. S., et al, 2007	6
14.	Doulton, T. W. R.,et al, 2009	1
15.	Dounaevskaia, V.,et al, 2011	6
16.	Edner M, et al., 2015	6
17.	Epstein M, et al., 2009	1
18.	Evans KL, et al., 2014	2
19.	Fernandez Juarez G, et al., 2013	3
20.	Fragasso, G. et al, 2013	6
21.	Frazee LA, et al., 2006	6
22.	Fried LF, et al., 2013	6
23.	Frimodt-Moller M, et al., 2010	3
24.	Gibney EM, et al., 2005	6
25.	Gjerde B, et al., 2012	6

Continua

26.	Granger CB, et al., 2003	2
27.	Hackam, D. G., et al, 2008	2
28.	Heerspink, H. J. L. et al, 2014	6
29.	Heerspink, H. J. L. et al, 2016	3
30.	Heerspink, H. J. L. et al, 2016	3
31.	Herget-Rosenthal S, et al., 2013	6
32.	Hillege, Hans L, et al.,2006	6
33.	Horita Y, et al., 2006	3
34.	Imai, E. et al, 2011	3
35.	Jackson CE, et al, 2011	6
36.	Jhund, P. S. et al, 2015	3
37.	Kao, D. P. et al, 2015	2
38.	Karlsen FM, Kamper Al., 2003	1
39.	Khan NA, et al., 2006	2
40.	Kuijvenhoven MA, et al., 2013	2
41.	Kurnik, D.,et al, 2011	6
42.	Maggioni, A. P. et al, 2008	6
43.	Maggioni, A. P. et al, 2013	6
44.	Mancia G, et al. 2011.	3
45.	Mann, Johannes FE, et al, 2008	6
46.	Marre M, et al., 2004	2
47.	Massie, B. M. et al, 2008	6
48.	Mealy, N. E. et al, 2001	1
49.	McAlister,F.A. ,et al,2011	6
50.	McKelvie,R.S., et al, 1999	6
51.	McMullan,C.J., et al, 2014	4
52.	McMurray, J.J.V.,et al, 2003	6
53.	McMurray, J.J.V.,et al, 2008	6
54.	Mehdi UF, et al., 2009	3
55.	Mitrovic, V. et al, 2009	3
56.	Miura, M. et al, 2015	6
57.	Miyagishima K, et al., 2009	6
58.	Molnar,M.Z.,et al, 2014	6
59.	Muzzarelli, S.,et al, 2012	6
60.	Nagy,G., et al, 2011	3
61.	Nakamura, T., et al, 2005	6
62.	Noise P, et al., 2011	6

Continuação

63.	Obialo CI, et al., 2002	2
64.	Ohsawa M, et al., 2013	3
65.	Onuigbo MA, et al., 2008	6
66.	Onuigbo MA, et al., 2008	3
67.	Oparil, S.,et al, 2007	3
68.	Özdemir, M. et al, 2007	3
69.	Parving, H. H. et al, 2012	3
70.	Parving, H. H. et al, 2008	3
71.	Persson, H.H, et al, 2010	6
72.	Pfeffer,M.A et al., 2003	6
73.	Pfeffer,M.A et al., 2003 (charm)	6
74.	Remuzzi G, et al., 2004	2
75.	Rossing K, et al., 2002	3
76.	Russo D, et al., 2001	3
77.	Santana,C. et al,2012	2
78.	Schindler C, et al., 2008	1
79.	Scrutinio D, et al., 2011	2
80.	Segura, J. et al, 2003	3
81.	Solomon, S. D. et al, 2011	6
82.	Szeto CC, et al., 2013	2
83.	Tang,Y.X., et al, 2015	7
84.	Tobe SW, et al., 2011	3
85.	Ueno H, et al., 2010	6
86.	Vaur L, et al., 2003	2
87.	Vereijken TL., et al., 2007	6
88.	Wetmore JB, et al., 2015	2
89.	Wolf G, et al., 2008	6
90.	Yusuf, S. et al, 2008	6
91.	Yusuf, S. et al, 2013	3

conclusão.

## Referências

1. Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney international*. 2001;59(6):2282-9.
2. Aleksova A, Masson S, Maggioni AP, Lucci D, Urso R, Staszewsky L, et al. Effects of candesartan on left ventricular function, aldosterone and BNP in chronic heart failure. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International*

Society of Cardiovascular Pharmacotherapy [Internet]. 2012; 26(2):[131-43 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/426/CN-00904426/frame.html>

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10557-012-6370-8>.

3. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2004;351(13):1285-95.

4. Anavekar NS, Solomon SD, McMurray JJ, Maggioni A, Rouleau JL, Califf R, et al. Comparison of renal function and cardiovascular risk following acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2008;101(7):925-9.

5. Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation*. 2004;109(21):2492-9.

6. Azizi M, Menard J. Renin inhibitors and cardiovascular and renal protection: an endless quest? *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2013;27(2):145-53.

7. Becquemont L, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Berrut G, Bertin P, Bucher S, et al. Association between Cardiovascular Drugs and Chronic Kidney Disease in Non-Institutionalized Elderly Patients. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2015.

8. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Annals of internal medicine* [Internet]. 2003; 138(7):[542-9 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/184/CN-00423184/frame.html>

<http://annals.org/article.aspx?articleid=716258>.

9. Berra G, Garin N, Stirnemann J, Jannot AS, Martin PY, Perrier A, et al. Outcome in acute heart failure: prognostic value of acute kidney injury and worsening renal function. *Journal of cardiac failure*. 2015;21(5):382-90.

10. Brunner-La Rocca HP, Knackstedt C, Eurlings L, Rolny V, Krause F, Pfisterer ME, et al. Impact of worsening renal function related to medication in heart failure. *European journal of heart failure*. 2015;17(2):159-68.

11. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *American journal of cardiology* [Internet]. 2005; 96(11):[1530-6 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/191/CN-00532191/frame.html>  
[http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(05\)01438-4/pdf](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(05)01438-4/pdf).
12. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 2004;110(8):921-7.
13. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(20):1959-66.
14. Doultou TWR, MacGregor GA. Combination renin-angiotensin system blockade with the renin inhibitor aliskiren in hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2009;10(4):185-9.
15. Dounaevskaia V, Yan AT, Charytan D, DiMeglio L, Leong-Poi H, Al-Hesayen A, et al. The management of left ventricular systolic dysfunction in patients with advanced chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2011;24(1):41-9.
16. Edner M, Benson L, Dahlstrom U, Lund LH. Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *European heart journal*. 2015;36(34):2318-26.
17. Epstein M. Hyperkalemia as a constraint to therapy with combination renin-angiotensin system blockade: The elephant in the room. *J Clin Hypertens*. 2009;11(2):55-60.
18. Evans KL, Tuttle KR, Folt DA, Dawson T, Haller ST, Brewster PS, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(7):1199-206.
19. Fernandez Juarez G, Luño J, Barrio V, De Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression

of type 2 diabetic nephropathy: A randomized trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;61(2):211-8.

20. Fragasso G, Marinosci G, Calori G, Spoladore R, Arioli F, Bassanelli G, et al. Improved survival in patients with chronic mild/moderate systolic heart failure followed up in a specialist clinic. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2013;14(1):57-65.

21. Frazee LA, Samandari S, Tanphaichitr N, Bourguet CC, Pfister EW. Screening for nephropathy and antiangiotensin use among diabetic patients in an academic community medical center. *American journal of therapeutics*. 2006;13(1):18-23.

22. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *New Engl J Med*. 2013;369(20):1892-903.

23. Fridodt-Moller M, Nielsen AH, Strandgaard S, Kamper AL. Feasibility of combined treatment with enalapril and candesartan in advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(3):842-7.

24. Gilbert CJ, Gomes T, Mamdani MM, Hellings C, Yao Z, Garg AX, et al. No Increase in Adverse Events During Aliskiren Use Among Ontario Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers. *Can J Cardiol*. 2013;29(5):586-91.

25. Gjerde B, Bakke PS, Ueland T, Hardie JA, Eagan TM. The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in western Norway. *Respiratory medicine*. 2012;106(3):361-6.

26. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9386):772-6.

27. Hackam DG, Duong-Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *American heart journal*. 2008;156(3):549-55.

28. Heerspink HJ, Gao P, de Zeeuw D, Clase C, Dagenais GR, Sleight P, et al. The effect of ramipril and telmisartan on serum potassium and its association with

cardiovascular and renal events: results from the ONTARGET trial. *European journal of preventive cardiology*. 2014;21(3):299-309.

29. Heerspink HJ, Persson F, Brenner BM, Chaturvedi N, Brunel P, McMurray JJ, et al. Renal outcomes with aliskiren in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of the ALTITUDE randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016.

30. Heerspink HJL, Ninomiya T, Persson F, Brenner BM, Brunel P, Chaturvedi N, et al. Is a reduction in albuminuria associated with renal and cardiovascular protection? A post hoc analysis of the ALTITUDE trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016.

31. Herget-Rosenthal S, Dehnen D, Kribben A, Quellmann T. Progressive chronic kidney disease in primary care: Modifiable risk factors and predictive model. *Preventive medicine*. 2013;57(4):357-62.

32. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113(5):671-8.

33. Horita Y, Taura K, Taguchi T, Furusu A, Kohno S. Aldosterone breakthrough during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in proteinuric patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology (Carlton, Vic)* [Internet]. 2006; 11(5):[462-6 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/591/CN-00572591/frame.html>

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1797.2006.00665.x/abstract>

<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1440-1797.2006.00665.x/asset/j.1440-1797.2006.00665.x.pdf?v=1&t=ib9negxr&s=b559f846a80bc95829014a8937f84f0305a085c1>.

34. Imai E, Chan JCN, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: A multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2011;54(12):2978-86.

35. Jackson CE, MacDonald MR, Petrie MC, Solomon SD, Pitt B, Latini R, et al. Associations of albuminuria in patients with chronic heart failure: findings in the

ALiskiren Observation of heart Failure Treatment study. *European journal of heart failure*. 2011;13(7):746-54.

36. Jhund PS, McMurray JJ, Chaturvedi N, Brunel P, Desai AS, Finn PV, et al. Mortality following a cardiovascular or renal event in patients with type 2 diabetes in the ALTITUDE trial. *European heart journal*. 2015;36(36):2463-9.

37. Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, Massie BM, Zile MR, Carson PE, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. *European journal of heart failure*. 2015;17(9):925-35.

38. Karlsen FM, Kamper AL. [Blockade of the renin-angiotensin system. ACE inhibitors, angiotensin II antagonists or both?]. *Ugeskrift for laeger*. 2003;165(42):4006-9.

39. Khan NA, Ma I, Thompson CR, Humphries K, Salem DN, Sarnak MJ, et al. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006;17(1):244-53.

40. Kuijvenhoven MA, Haak EA, Gombert-Handoko KB, Crul M. Evaluation of the concurrent use of potassium-influencing drugs as risk factors for the development of hyperkalemia. *International journal of clinical pharmacy*. 2013;35(6):1099-104.

41. Kurnik D, Vesterman-Landes J, Bialik M, Katzir I, Lomnicki Y, Halkin H, et al. Hyperkalemia and Renal Function During Monotherapy and Dual Renin-Angiotensin Blockade in the Community Setting. *Clinical therapeutics*. 2011;33(4):456-64.

42. Maggioni AP, Greene SJ, Fonarow GC, Böhm M, Zannad F, Solomon SD, et al. Effect of aliskiren on post-discharge outcomes among diabetic and non-diabetic patients hospitalized for heart failure: Insights from the ASTRONAUT trial. *European heart journal*. 2013;34(40):3117-27.

43. Maggioni AP, McMurray JJ, Latini R, Solomon S, Smith BA, Ford J, et al. Safety and tolerability profile of aliskiren when added to optimized medical therapy in patients with heart failure and renal dysfunction. *European heart journal*. 2008;29:753-.

44. Mancía G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, Schmieder R, Jennings G, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in

Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2011;124(16):1727-36.

45. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. 2008;372(9638):547-53.

46. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7438):495.

47. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67.

48. Mealy NE, Castaner J, Castaner RM, Silvestre J. Aliskiren fumarate. Antihypertensive, renin inhibitor, treatment of heart failure, treatment of renal failure. *Drugs of the Future*. 2001;26(12):1139-48.

49. McAlister FA, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Manns BJ, Hemmelgarn BR. The safety of combining angiotensin-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-receptor blockers in elderly patients: a population-based longitudinal analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011;183(6):655-62.

50. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*. 1999;100(10):1056-64.

51. McMullan CJ, Lambers Heerspink HJ, Parving HH, Dwyer JP, Forman JP, de Zeeuw D. Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;64(5):714-22.

52. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *The Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
53. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation: Heart Failure*. 2008;1(1):17-24.
54. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of Angiotensin Receptor Blockade or Mineralocorticoid Antagonism to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(12):2641-50.
55. Mitrovic V, Appel KF, Proskynitopoulos N, Dereli S, Hamm CW. Effects of candesartan cilexetil "add-on" treatment in congestive heart failure outpatients in daily practice. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(6):379-89.
56. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Tadaki S, Ushigome R, Yamauchi T, et al. The supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Journal of Cardiac Failure (varpagings)* [Internet]. 2015; 21(10 suppl. 1):[S159 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/141/CN-01136141/frame.html>.
57. Miyagishima K, Hiramitsu S, Kimura H, Mori K, Ueda T, Kato S, et al. Long term prognosis of chronic heart failure: reduced vs preserved left ventricular ejection fraction. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009;73(1):92-9.
58. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Angiotensin Receptor Blocker Use, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(7):650-8.
59. Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, Rickli H, Nietlispach F, Julius B, et al. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients  $\geq 60$  years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *The American journal of cardiology*. 2012;109(5):693-8.

60. Nagy G, Szijarto IA, Gaszner B, Lanyi E, Marko L, Merei A, et al. Effects of mono- and dual blockade of the renin-angiotensin system on markers of cardiovascular status in hypertensive patients with mild and moderate renal failure. *Kidney & blood pressure research*. 2011;34(3):150-7.
61. Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T, Suzuki H. An angiotensin receptor blocker reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertension Research*. 2005;28(5):415-23.
62. Noize P, Bagheri H, Durrieu G, Haramburu F, Moore N, Giraud P, et al. Life-threatening drug-associated hyperkalemia: a retrospective study from laboratory signals. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2011;20(7):747-53.
63. Obialo CI, Ofili EO, Mirza T. Hyperkalemia in congestive heart failure patients aged 63 to 85 years with subclinical renal disease. *The American journal of cardiology*. 2002;90(6):663-5.
64. Ohsawa M, Tamura K, Kanaoka T, Wakui H, Maeda A, Dejima T, et al. Addition of aliskiren to Angiotensin receptor blocker improves ambulatory blood pressure profile and cardiorenal function better than addition of benazepril in chronic kidney disease. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(8):15361-75.
65. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients. *International urology and nephrology*. 2008;40(1):233-9.
66. Onuigbo MAC, Onuigbo NTC. Renal failure and concurrent RAAS blockade in older CKD patients with renal artery stenosis: An extended Mayo Clinic prospective 63-month experience. *Renal failure*. 2008;30(4):363-71.
67. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2007;370(9583):221-9.
68. Özdemir M, Arslan U, Türkoğlu S, Balcioğlu S, Çengel A. Losartan Improves Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in Heart Failure Due to Ischemic Cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(10):812-7.
69. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2012;367(23):2204-13.

70. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med.* 2008;358(23):2433-46.
71. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving HH, et al. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of aliskiren added to losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes care.* 2010;33(11):2304-9.
72. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New Engl J Med.* 2003;349(20):1893-906.
73. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet (London, England).* 2003;362(9386):759-66.
74. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perna A, Dimitrov BD, de Zeeuw D, Hille DA, et al. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2004;15(12):3117-25.
75. Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving H-H. Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System in Diabetic Nephropathy A randomized double-blind crossover study. *Diabetes care.* 2002;25(1):95-100.
76. Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases.* 2001;38(1):18-25.
77. Santana C, Shaines M, Choi P, Bhalla R. Designing a comprehensive strategy to improve one core measure: discharge of patients with myocardial infarction or heart failure on ACE inhibitors/ARBs. *American journal of medical quality : the official journal of the American College of Medical Quality.* 2012;27(5):398-405.
78. Schindler C. ACE-inhibitor, AT1-receptor-antagonist, or both? A clinical pharmacologist's perspective after publication of the results of ONTARGET. *Therapeutic advances in cardiovascular disease.* 2008;2(4):233-48.

79. Scrutinio D, Passantino A, Santoro D, Catanzaro R. The cardiorenal anaemia syndrome in systolic heart failure: prevalence, clinical correlates, and long-term survival. *European journal of heart failure*. 2011;13(1):61-7.
80. Segura J, Praga M, Campo C, Rodicio JL, Ruilope LM. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2003;4(1):43-7.
81. Solomon SD, Hee Shin S, Shah A, Skali H, Desai A, Kober L, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *European heart journal*. 2011;32(10):1227-34.
82. Szeto CC, Kwan BCH, Chow KM, Leung CB, Li PKT. The Safety and Short-Term Efficacy of Aliskiren in the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy - A Randomized Cross-Over Study. *PloS one*. 2013;8(5):7.
83. Tang YX, Brooks JM, Wetmore JB, Shireman TI. Association between higher rates of cardioprotective drug use and survival in patients on dialysis. *Research in Social & Administrative Pharmacy*. 2015;11(6):824-43.
84. Tobe SW, Clase CM, Gao P, McQueen M, Grosshennig A, Wang X, et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation* [Internet]. 2011; 123(10):[1098-107 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/464/CN-00786464/frame.html>  
<http://circ.ahajournals.org/content/123/10/1098.full.pdf>.
85. Ueno H, Yoshimura M, Nakayama M, Yamamuro M, Nishijima T, Kusuhara K, et al. Clinical factors affecting serum potassium concentration in cardio-renal decompensation syndrome. *International journal of cardiology*. 2010;138(2):174-81.
86. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes care*. 2003;26(3):855-60.
87. Vereijken TL, Bellersen L, Groenewoud JM, Knubben L, Baltussen L, Kramers C. Risk calculation for hyperkalaemia in heart failure patients. *The Netherlands journal of medicine*. 2007;65(6):208-11.

88. Wetmore JB, Tang FM, Sharma A, Jones PG, Spertus JA. The association of chronic kidney disease with the use of renin-angiotensin system inhibitors after acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2015;170(4):735-43.
89. Wolf G, Muller N, Hunger-Battefeld W, Kloos C, Muller UA. Hemoglobin Concentrations Are Closely Linked to Renal Function in Patients with Type 1 or 2 Diabetes Mellitus. *Kidney & blood pressure research*. 2008;31(5):313-21.
90. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9386):777-81.
91. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *New Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.

Suplemento - Quadro S2 - Artigos e estudos clínicos sem resumo ou texto completo disponíveis. Número da referência, autor ou protocolo de registro, ano da publicação, razão pendente de classificação dos critérios de exclusão. Sem acesso ao resumo e/ou texto completo publicado; Texto constando como não publicado no protocolo do estudo.

Nº referência	Autor/Protocolo estudo/ Ano	Razão pendente de classificação
1	1998	Sem acesso
2	Blandon, J. A., 2013	Sem acesso
3	JPRN-UMIN000002546, 2009	Não publicado
4	JPRN-UMIN000003678, 2009	Não publicado
5	JPRN-UMIN000005759, 2011	Não publicado
6	JPRN-UMIN000008615	Sem acesso
7	Kageyama, S. et al, 2008	Sem acesso
8	National Taiwan University H, Taipei Veterans General Hospital, 2010	Não publicado
9	Rutecki, G. W. 2011	Sem acesso
10	Yang YH, et al., 2009	Sem acesso

#### Referências

1. Angiotensin converting enzyme inhibitor use in congestive heart failure. Florida Medical Quality Assurance, Inc. The Journal of the Florida Medical Association. 1998;85(1):21-4.
2. Blandon JA. Impact of aliskiren on postdischarge mortality and readmissions in patients with heart failure. Cardiology Review. 2013;29(3).
3. JPRN-UMIN000002546. Therapeutic effects of direct renin inhibitor aliskiren added to AT1 receptor blocker in hypertensive patients with chronic kidney disease. 2009.
4. JPRN-UMIN000003678. An Open label multi- facilities cooperation randomized control trial to verify renoprotective effects of Aliskiren treatment in the chronic kidney disease (CKD). 2010.

5. JPRN-UMIN000005759. The protective effect for renal function of Aliskiren in hypertensive CKD patients with proteinuria. 2011.
6. JPRN-UMIN000008615. A prospective comparison of direct renin inhibitor aliskiren and AT1 receptor blocker in hypertensive patients with chronic kidney disease(CKD). 2012.
7. Kageyama S. [Clinical trials of ACE inhibitors and ARB for treatment of patients with hypertension, heart failure, and diabetic nephropathy in Japan--special reference to the dosage schedule and adverse effects]. *Nihon yakurigaku zasshi Folia pharmacologica Japonica*. 2008;131(3):180-1.
8. National Taiwan University H, Taipei Veterans General Hospital T. Add-on Aliskiren Treatment in Patients With Chronic Congestive Heart Failure. 2010.
9. Rutecki GW. ACE inhibitor and ARB combination therapy: Rational and fashionable, but does it work? *Consultant*. 2011;51(5).
10. Yang YH, Wang L, An F, Huang JH, Ma JP, Li GP, et al. [Renal dysfunction and survival in hospitalized patients with chronic heart failure: a retrospective analysis]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. 2009;37(8):729-33.

<b>Nº dos estudos</b>	<b>Delineamento do estudo</b>	<b>Risco de viés</b>	<b>Inconsistência</b>	<b>Evidência indireta</b>	<b>Imprecisão</b>	<b>Qualidade</b>
<b>Morte conforme a taxa de filtração glomerular estimada.</b>						
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Morte</b>						
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Morte Cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca conforme a taxa de filtração glomerular estimada.</b>						
3	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Piora da função renal</b>						
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Piora da função renal - Descontinuação do tratamento</b>						
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Hipercalemia</b>						
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Hipercalemia - Descontinuação do tratamento</b>						
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Hipotensão</b>						
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Hipotensão - Descontinuação do tratamento</b>						
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕⊕ ALTA

Quadro S3 - Síntese da avaliação da qualidade das evidências, segundo sistema de classificação GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). a. Risco de viés do relato de desfecho seletivo alto para o estudo Val-HeFT. b. Metanálise com inconsistência alta.  $I^2 = 76\%$  c. Metanálise com inconsistência moderada.  $I^2 = 56\%$ .

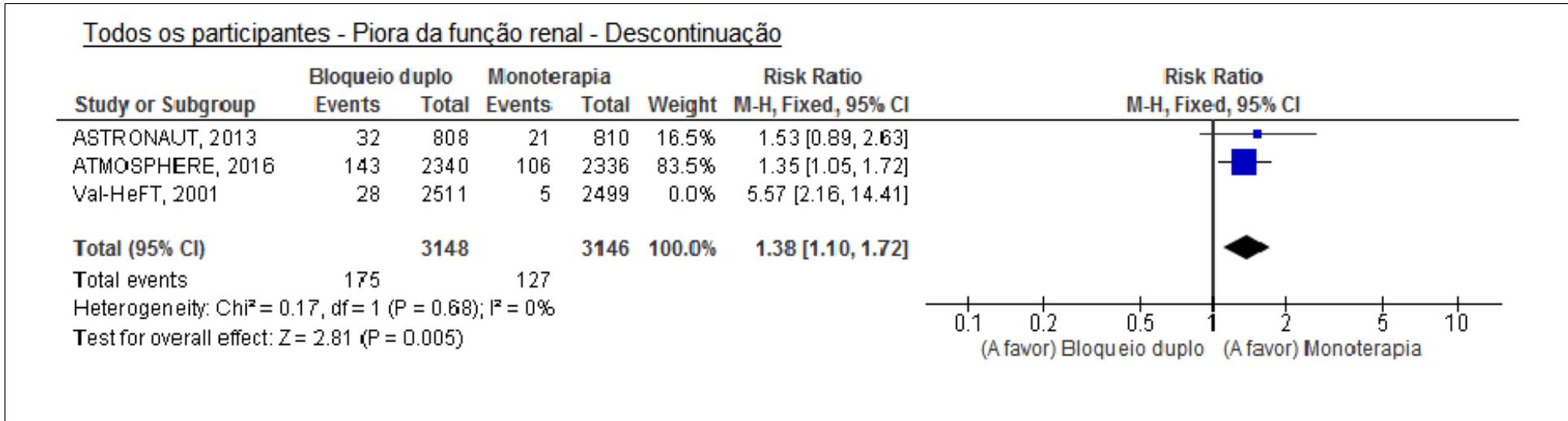


Figura S1 - Metanálise do evento descontinuação do tratamento por piora da função renal envolvendo todos os participantes sem distinção entre os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) com o estudo Val-HeFT desligado da análise por apresentar alta heterogeneidade. O gráfico apresenta o nome e ano dos estudos seguidos pelo número de eventos e o total de participantes, comparando o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o RR 1.38 (1.10-1.72), o teste de heterogeneidade: Chi<sup>2</sup>=0.17, df=1 (P=0.68); I<sup>2</sup>=0%; Teste para o efeito total do tratamento: Z=2.81 (P=0.005).

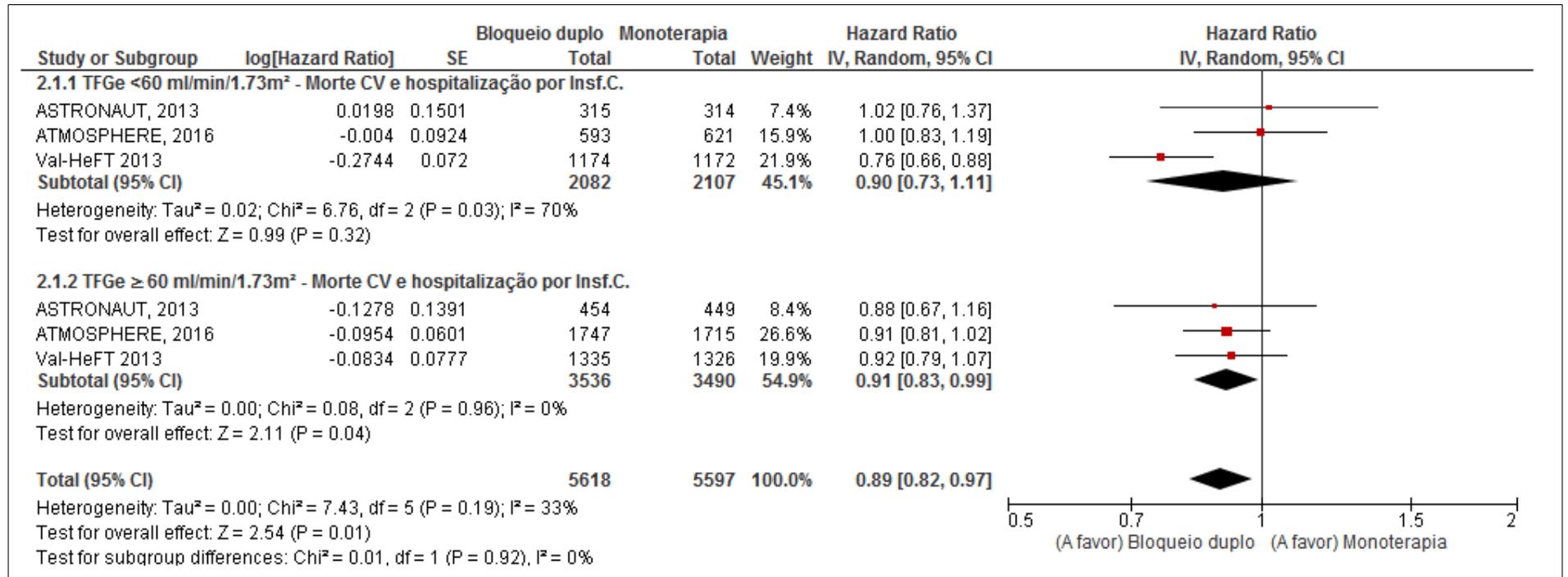


Figura S2 - Metanálise do evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf) com os subgrupos conforme a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) no modelo de efeito randômico. O nome e ano dos estudos são apresentados seguidos do logaritmo do Hazard ratio (HR) com o erro padrão. O gráfico compara o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o HR com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o HR 0.89 (0.82-0.97), o teste de heterogeneidade: Chi<sup>2</sup>=7.43, df=5 (P=0.19); I<sup>2</sup>=33%; Teste para o efeito total do tratamento: Z=2.54 (P=0.01); Teste para diferença entre os subgrupos: Chi<sup>2</sup>=0.01, df=1 (P=0.92); I<sup>2</sup>=0%.

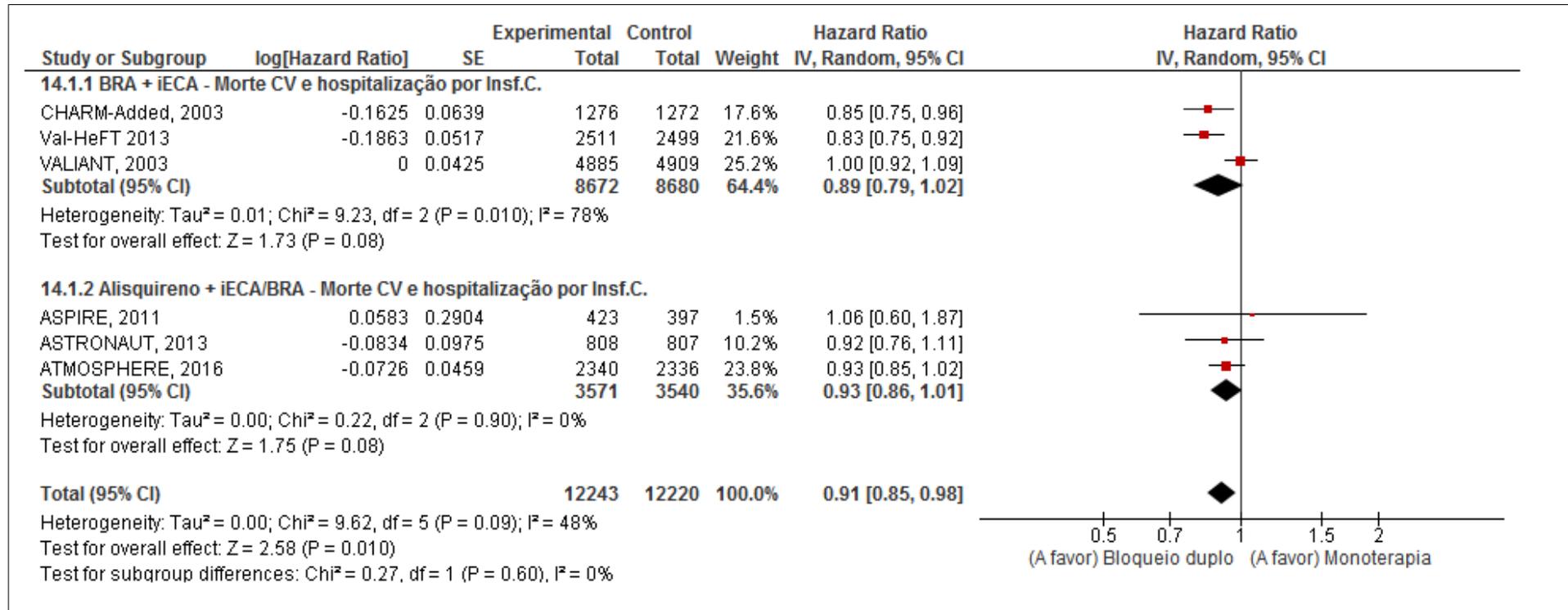


Figura S3 - Metanálise de múltiplos tratamentos para comparar o efeito do bloqueio duplo no evento morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca (Insf.C.) com os subgrupos com bloqueio duplo com BRA combinado a iECA e Alisquireno combinado a BRA/iECA. O nome e ano dos estudos são apresentados seguidos do logaritmo do Hazard ratio (HR) com o erro padrão. O gráfico compara o bloqueio duplo versus a monoterapia apresentando o número total dos participantes, peso atribuído ao estudo, o HR com intervalo de confiança (IC) de 95%. O total mostra o HR 0.91 (0.85-0.98), o teste de heterogeneidade: Tau<sup>2</sup>=0.00; Chi<sup>2</sup>=9.62, df=5 (P=0.09); I<sup>2</sup>=48%; Teste para o efeito total do tratamento: Z=2.58 (P=0.010); Teste para diferença entre os subgrupos: Chi<sup>2</sup>=0.27, df=1 (P=0.60); I<sup>2</sup>=0%.

**ANEXO**



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	7 e 8
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	19
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	32
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	33
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	33
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	36
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	41
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	53
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	53

continua

Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	53
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	54
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	55
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	55
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	55
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	57
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	57
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	62
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	67
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	67
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	88

continuação

Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	95
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	97
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Nada a declarar

conclusão.