

CAPÍTULO 17

MANEJO MEDICAMENTOSO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: COMO MELHORAR A EFETIVIDADE DO TRATAMENTO?

Monica Alves Mesquita de Amorim

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição crônica e progressiva que afeta milhões de pessoas globalmente, representando um desafio significativo para a prática clínica devido à sua complexidade e elevada morbimortalidade. A otimização da terapia medicamentosa é um dos pilares fundamentais para o manejo eficaz da IC, visando melhorar a qualidade de vida, reduzir hospitalizações e diminuir a mortalidade. O tratamento farmacológico baseia-se no uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA, BRA e inibidores de neprilisina), betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e inibidores da SGLT2, além de ajustes individualizados conforme o perfil clínico do paciente. A individualização da terapia leva em consideração fatores como idade, função renal, comorbidades e tolerância aos fármacos. Estudos demonstram diferenças de resposta aos medicamentos com base no sexo, influenciando a eficácia e os efeitos adversos dos tratamentos. Além disso, a polifarmácia é um desafio comum na IC, exigindo monitoramento contínuo para evitar interações medicamentosas e garantir a adesão ao tratamento. Recentemente, estratégias inovadoras, como a farmacogenômica e o uso de inteligência artificial, têm sido exploradas para aprimorar a personalização da terapia, identificando biomarcadores que auxiliam na escolha do tratamento mais adequado. A adesão ao tratamento e a educação do paciente são aspectos críticos para o sucesso terapêutico, exigindo abordagens multidisciplinares que envolvem médicos, farmacêuticos e enfermeiros. A otimização da terapia medicamentosa na IC continua a evoluir, impulsionada por novas evidências científicas e avanços tecnológicos. A implementação de protocolos baseados em diretrizes atualizadas e a individualização do tratamento são essenciais para alcançar melhores desfechos clínicos, reduzindo a carga da doença e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Terapia medicamentosa. Polifarmácia. Adesão ao Tratamento. Farmacoterapia

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a condição responsável por uma morbidade significativa entre os cerca de 6 milhões de adultos afetados somente nos Estados Unidos. Para IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), estima-se que a terapia médica orientada por diretrizes (GDMT) ideal reduza a mortalidade em mais de 70%, além de melhorar a qualidade de vida do paciente¹. No entanto, a GDMT continua subutilizada, o que reforça a necessidade de identificar estratégias para melhorar sua implementação nesses casos.

Os programas de monitoramento remoto de IC se concentram no gerenciamento do estilo de vida, monitoramento de sinais de descompensação e ajuste diurético em vez da otimização da GDMT. O impacto desses programas nos resultados clínicos é considerado inconsistente. Dado o benefício clínico da GDMT, focar em intervenções de saúde digital na otimização de medicamentos pode melhorar os resultados⁴. Intervenções que buscam melhorar as taxas da terapia médica de IC, por sua vez, se concentraram nos processos clínicos ou de sistema de saúde, como suporte à decisão clínica para encorajar a titulação de medicamentos; implementação de protocolos de titulação liderados por farmacêuticos ou enfermeiros; e intervenções de auditoria e feedback ambulatorial^{5,6}. Muitos desses procedimentos demonstraram eficácia, mas a dimensão da melhoria no início e otimização da GDMT tem sido modesta².

Para o gerenciamento da IC, os pacientes precisam comparecer às consultas clínicas, tomar e gerenciar medicamentos, monitorar os sinais vitais e o peso, ajustar o estilo de vida, lidar com o estresse da IC e participar da reabilitação cardíaca. Porém, existe pouca pesquisa sobre a importância de aprimorar o envolvimento do paciente, com o objetivo de melhorar o uso da GDMT. Entre os estudos disponíveis, o Electronically Delivered, Patient-Activation Tool for Intensification of Medications for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction estudo (EPIC-HF)⁷ randomizou 306 pacientes ambulatoriais com ICFEr para tratamento usual ou para receber ferramentas de ativação do paciente, incluindo um vídeo de três minutos sobre a importância da GDMT e uma lista de verificação sobre as metas da GDMT. Os resultados mostraram um aumento de quase 20% no início ou intensificação da GDMT entre o braço de ativação do paciente em 30 dias, indicando que o conhecimento e a motivação do paciente podem melhorar substancialmente as taxas de GDMT.

O envolvimento do paciente é essencial para programas virtuais de IC projetados para otimizar a GDMT. A saúde digital tem potencial de expandir esses programas e de focar na ativação de pacientes para defender o cuidado ideal. Com base nos achados obtidos em painéis de pacientes, cuidadores e clínicos da American Heart Association Health Technology and Innovation Strategically Focused Research Network, essas informações ajudam a identificar as barreiras no tratamento ambulatorial de ICFEr e a

explorar abordagens digitais capazes de aprimorar o cuidado e os resultados de pacientes com ICFeR.

2. TRATAMENTO DA FARMACOLÓGICO INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Normalmente, o tratamento farmacológico da IC é orientado para^{9,10}:

- manejo de longo prazo da doença e melhora da sobrevivida – com o uso, por exemplo, de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), betabloqueadores, antagonistas do receptor de mineralocorticoides (ARM), inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina (ARNI), inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) e ivabradina, um bloqueador do canal I_f , seletivo para a corrente do marcapasso do nó sinoatrial; e
- medicação para alívio dos sintomas – incluindo a administração de diuréticos, nitratos ou digoxina.

Exceto pelos diuréticos de alça e digoxina, todas essas opções de tratamento demonstraram melhorar os sintomas, reduzir as taxas de hospitalização e/ou prolongar a sobrevivida, em grandes ensaios clínicos randomizados. A seleção dos fármacos, nesse caso, depende do tipo de IC e das características individuais do paciente^{9,10}.

2.1 Mecanismos de ação da terapia clássica em pacientes com insuficiência cardíaca crônica

Os betabloqueadores se ligam aos receptores adrenérgicos β – receptores β_1 , localizados no coração e rins; receptores β_2 , encontrados nos vasos, pulmões, trato gastrointestinal, fígado, útero e músculo esquelético; e receptores β_3 , que ficam nos adipócitos. Ao se ligarem aos receptores β_1 , os betabloqueadores bloqueiam as ações deletérias das catecolaminas – noradrenalina e adrenalina¹¹. Como resultado, a frequência cardíaca e a contratilidade diminuem e, com isso, o débito cardíaco e a pressão arterial também. A frequência cardíaca reduzida oferece um tempo maior para o enchimento diastólico, sem diminuir o volume sistólico. Betabloqueadores cardiosseletivos também reduzem a secreção de renina – por meio do bloqueio dos receptores β_1 no aparelho justaglomerular –, diminuindo a gravidade da vasoconstrição induzida pela angiotensina II e da expansão de volume estimulada pela aldosterona¹².

Os betabloqueadores são classificados em não cardiosseletivos (propranolol, carvedilol e labetalol) e cardiosseletivos (β_1 -seletivos, como atenolol, metoprolol, bisoprolol e nebivolol). Alguns apresentam propriedades vasodilatadoras, como o nebivolol, que melhora a liberação de óxido nítrico, enquanto o carvedilol e o labetalol bloqueiam o receptor α_1 . A função vasodilatadora é benéfica, pois reduz a resistência vascular periférica, melhorando o volume sistólico, a função ventricular esquerda e, com isso, o débito cardíaco¹¹.

Os IECA inibem seletivamente a enzima conversora de angiotensina, causando uma diminuição da produção de angiotensina II e limitando seus efeitos negativos, como vasoconstrição, hormônios antidiuréticos e secreção de aldosterona. Também elevam os níveis do peptídeo vasoativo bradicinina, um vasodilatador endógeno, induzem a vasodilatação, e reduzem a resistência periférica total – tanto arterial quanto venosa –, além da pressão arterial. Dessa forma, a pós-carga ventricular esquerda se reduz, elevando o débito cardíaco e diminuindo as pressões de enchimento (tanto esquerda quanto direita), o que melhora a congestão venosa pulmonar e sistêmica. Atuando na mesma via da angiotensina, os BRAs, por sua vez, se ligam aos receptores AT1, localizados no músculo liso vascular e em outros tecidos – como o coração –, e bloqueiam as ações danosas da angiotensina II. Eles induzem menos a vasoconstrição e a secreção de hormônio antidiurético e aldosterona e reduzem a pressão arterial. Assim como os IECA, os BRAs previnem danos à vasculatura, coração e rins¹³.

Como em alguns casos, os IECA ou BRA não suprimem suficientemente a formação excessiva de aldosterona, pacientes com IC moderada a grave também podem se beneficiar dos antagonistas da aldosterona. Os ARMs funcionam bloqueando competitivamente a ligação da aldosterona ao receptor mineralocorticoide, reduzindo a reabsorção de sódio e água, assim como a excreção de potássio, levando a efeitos cardioprotetores¹⁴.

Os diuréticos de alça agem inibindo o cotransportador luminal de sódio-cloreto de potássio, localizado no ramo ascendente espesso da alça de Henle, onde ocorre cerca de 20% a 30% da filtração de sódio. Em comparação com outros diuréticos, os diuréticos de alça reduzem a reabsorção de uma proporção muito maior de sódio, facilitando sua excreção, juntamente com água. Isso diminui o volume plasmático, a carga de trabalho cardíaca e a demanda de oxigênio e alivia os sinais e sintomas de excesso de volume. Atualmente, são usados para aliviar os sintomas associados à congestão pulmonar e edema periférico em pacientes com IC¹⁵.

Caso o paciente seja intolerante a IECA/BRA/INRA, outros vasodilatadores podem ser usados, como dinitrato de isossorbida ou hidralazina. O dinitrato de isossorbida libera óxido nítrico na célula do músculo liso vascular, o que ativa a guanilil ciclase – uma enzima que catalisa a formação de monofosfato de guanosina cíclico-GMP, a partir de trifosfato de guanosina-GTP. O aumento do GMP intracelular ativa uma série de reações, que reduzem o cálcio intracelular e a contratilidade do músculo liso vascular, causando relaxamento do músculo liso e vasodilatação. A hidralazina também atua no músculo liso vascular, com múltiplos efeitos, como a estimulação da liberação de óxido nítrico do endotélio vascular – com produção de GMPc e baixa concentração de cálcio intracelular, abertura de canais de potássio e inibição da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático, induzindo assim o relaxamento do músculo liso e subsequente vasodilatação¹⁶.

Ao inibir a bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ no músculo cardíaco – responsável por levar íons de sódio para fora das células e trazer íons de potássio para dentro das células –, a digoxina estimula a contratilidade das células musculares cardíacas. Quando as concentrações de sódio na célula cardíaca aumentam, outro motor de eletrólito, conhecido como trocador de sódio-cálcio, empurra o excesso de íons de sódio para fora, enquanto traz íons de cálcio adicionais para dentro. Com isso, o cálcio intracelular aumenta e, consequentemente, eleva a força de contração e o débito cardíaco. O maior débito cardíaco é seguido por uma redução nas pressões de enchimento ventricular. A digoxina inibe o nó atrioventricular, ao estimular o sistema nervoso parassimpático, e diminui a condução elétrica no nó AV e a frequência cardíaca. Porém, não há registro de que o medicamento reduza a mortalidade¹⁷. Por bloquear o canal de corrente I_f , responsável pelo pacificador cardíaco, a ivabradina ajuda a prolongar o tempo diastólico e reduzir a frequência cardíaca, sem afetar a contração/relaxamento miocárdico ou a repolarização ventricular¹⁸.

2.2 Novas abordagens no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca

Diversas classes farmacológicas surgiram nos últimos anos, com benefícios comprovados no longo prazo. Abaixo, seus aspectos mais relevantes serão descritos, pois atualmente são subutilizados.

2.2.1 Sacubitril/Valsartana

Primeira da classe de inibidores do receptor de angiotensina–neprilisina (ARNI), a combinação sacubitril/valsartana atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e no sistema endopeptidase neutro. O sacubitril inibe a neprilisina e retarda a degradação de peptídeos natriuréticos, bradicinina, adrenomedulina e outros peptídeos. É indicado na IC crônica sintomática com fração de ejeção reduzida^{19,20}. A combinação também melhora a gravidade dos sintomas e a funcionalidade cardíaca em pacientes com ICFEp, reduzindo os níveis séricos do biomarcador NT-proBNP – aumentando o BNP –, um indicador da gravidade da IC, e melhorando a qualidade de vida após 24 semanas²¹.

O PARADIGM-HF²² – um dos maiores ensaios de IC já realizados – comparou o enalapril com o sacubitril/valsartana. Neste ensaio, 8.442 pacientes, com ICFe e FEVE $\leq 40\%$, receberam aleatoriamente enalapril ou sacubitril/valsartana duas vezes ao dia. O ensaio foi interrompido precocemente, após 27 meses, pois o sacubitril/valsartana atingiu o ponto final de parada pré-especificado de benefício. Os resultados mostraram uma taxa de eventos 20% menor em favor do sacubitril/valsartana. Até mesmo a taxa de mortalidade por qualquer causa foi 16% menor no grupo que recebeu sacubitril/valsartana. Os ARNIs, por sua vez, foram associados a melhorias na função diastólica, função ventricular esquerda, qualidade de vida e diminuição de arritmias ventriculares^{23,24}.

Nos ensaios PROVE-HF e EVALUATE-HF, a combinação sacubitril/valsartana mostrou eficácia na melhora das alterações estruturais e funcionais que ocorrem durante a IC. O medicamento melhora a remodelação cardíaca e diminui o biomarcador NT-pro BNP, revertendo os danos ao coração em pacientes com ICfEr²⁵. Além disso, ele é recomendado para substituir inibidores da ECA quando pacientes com ICfEr ainda são sintomáticos após a terapia ideal. Ao iniciar o tratamento com sacubitril/valsartana, existem alguns problemas de segurança, incluindo hipotensão sintomática, angioedema e risco de hipercalemia. Por isso, monitorar os níveis de pressão arterial, função renal e calemia é importante^{20,26}. Embora a combinação tenha sido aprovada para o mercado em 2015, ela ainda é subutilizada, apesar de seus benefícios comprovados²⁷.

2.2.2 Inibidores do cotransportador de glicose de sódio-2

Considera-se que pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são propensos a desenvolver eventos cardiovasculares e insuficiência cardíaca, o que pode causar altas taxas de hospitalização e mortalidade prematura²⁸. Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose-2 (SGLT2) também demonstraram efeitos benéficos em pacientes com doenças cardiovascular^{29,30}. Os compostos desta classe são representados por empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina e ertugliflozina, que agem inibindo o transporte de glicose no tubo proximal do rim, resultando em glicosúria e, conseqüentemente, em níveis mais baixos de glicose no sangue^{28,31}.

Além do mecanismo de ação direto no controle da glicose, outros mecanismos indiretos são levados em consideração em relação aos possíveis benefícios cardiovasculares³². Os principais ensaios clínicos que relatam os benefícios dos inibidores de SGLT2 em pacientes com IC e FE reduzida, mais precisamente da dapagliflozina e da empagliflozina, são: DAPA-HF³³, DEFINE-HF³⁴ e EMPEROR-Reduced³⁵.

O estudo DAPA-HF³³, por exemplo, avaliou os efeitos de longo prazo da dapagliflozina na incidência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, independentemente da presença de DM. Esse estudo randomizado de fase 3 controlado por placebo, envolveu 4.744 pacientes com ICfEr crônica e um período mediano de 18 meses. Os resultados indicaram uma redução da mortalidade por todas as causas e do agravamento dos sintomas de IC, além de melhora da condição física e da qualidade de vida geral. Seus benefícios foram observados logo após o início do tratamento com dapagliflozina. A incidência de efeitos adversos foi relacionada à depleção de volume, disfunção renal ou hipoglicemia, mas não diferiu entre os grupos avaliados.

O efeito da dapagliflozina nos sintomas e na concentração plasmática do biomarcador de pacientes com ICfEr foi analisado pelo DEFINE-HF³⁴, que contou com a participação de 263 pacientes, administrados com dapagliflozina (10 mg/uma vez ao dia) ou placebo, por um período de 12

semanas, além da terapia recomendada para IC. Nesse estudo, a dapagliflozina induziu uma melhora nas condições de saúde ou nas concentrações plasmáticas de peptídeos natriuréticos.

O ensaio clínico EMPEROR-Reduced³⁵, por sua vez, investigou o resultado da empagliflozina em pacientes com ICFe crônica. Esse ensaio clínico duplo-cego envolveu 3.730 pacientes, que receberam empagliflozina (10 mg/uma vez ao dia) ou placebo, além da terapia recomendada para IC, por um período médio de 18 meses. As taxas de mortalidade cardiovascular e hospitalização, decorrentes do agravamento da IC, foram reduzidas pela empagliflozina, independentemente da presença de DM. O declínio anual na taxa de filtração renal foi reduzido, assim como a gravidade das complicações renais. Infecções fúngicas não complicadas do trato genital foram relatadas com mais frequência em pacientes administrados com empagliflozina.

Visando identificar os efeitos da empagliflozina em pacientes com ICFe crônica, o estudo EMPEROR-Preserved incluiu 5.988 pacientes, que foram randomizados 1:1 e receberam empagliflozina (10 mg/uma vez ao dia) ou placebo, assim como terapia clássica para IC. Durante um período de 26,2 meses, o desfecho primário foi obtido, correspondente a risco reduzido de hospitalização em pacientes com IC, independentemente da presença/ausência de diabetes. Efeitos benéficos também foram observados na TFGe, sem considerar os desfechos renais por si só. É importante ressaltar que os medicamentos mais usados para ICFe não demonstraram benefícios em pacientes com ICFe. Portanto, a empagliflozina é superior na melhoria dos resultados da IC, mesmo em pacientes com ICFe, que são sintomáticos e estáveis^{36,37}.

3. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Para o tratamento da ICFe ou com fração de ejeção levemente reduzida (FEVE $\geq$ 50% ou FEVE entre 40 e 49), as diretrizes recomendam a prescrição de diuréticos, como terapia de primeira linha. Outros fármacos – IECA ou BRA, betabloqueadores ou ARM – podem ser considerados como segunda alternativa³⁸. A estratégia de tratamento também se concentra na atenção à comorbidades como: hipertensão, fibrilação atrial, doença isquêmica cardíaca, hipertensão pulmonar, diabetes mellitus, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), anemia e obesidade. O manejo ideal das comorbidades demonstrou melhora nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes³⁹.

No caso de congestão, os diuréticos são eficazes e melhoram a sintomatologia. Existem provas de que nebivolol, candesartana, digoxina e espironolactona podem reduzir a hospitalização de pacientes com ICFe em ritmo sinusal⁴⁰. Além disso, além da empagliflozina, nenhum dos outros medicamentos atingiu consistentemente seu desfecho primário nos ensaios clínicos realizados, e nenhum reduziu a mortalidade e a morbidade^{36,37}. Em pacientes com fibrilação atrial (FA), a prescrição de um anticoagulante é

importante para a redução de eventos tromboembólicos. Para o controle da frequência cardíaca, recomenda-se o uso de digoxina, betabloqueadores ou verapamil/diltiazem, visando um controle ótimo da frequência entre 60 e 100 bpm^{41,42}.

Amiodarona e bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) não diidropiridínicos são capazes de reduzir a frequência cardíaca. Mas devido aos efeitos adversos, devem ser substituídos, se possível. No caso de uma frequência ventricular rápida e sintomas, pode ser apropriado considerar a ablação do nó AV, e se houver indicações para cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), a ablação do nó AV com a implantação de terapia de ressincronização cardíaca-desfibrilador (CRT-D) pode ser preferida. A estratégia de controle do ritmo não demonstrou ser superior à estratégia de controle da frequência. A cardioversão urgente é indicada se a FA for fatal⁴³.

Em relação ao tratamento da ICFEr, a base de evidências para o tratamento medicamentoso sugere que um IECA/BRA/INRA ou um betabloqueador deve ser iniciado – às vezes também IECA/BRA/INRA e betabloqueador ao mesmo tempo –, com doses tituladas para a dose máxima tolerada/alvo a cada duas semanas. IECA, betabloqueadores e ARM provaram melhorar a sobrevida e são recomendados para o tratamento de todos os pacientes com ICFEr. O sacubitril/valsartana demonstrou ser superior ao IECA na redução do risco de morte e hospitalização. Assim, ele é recomendado para substituir o IECA em casos de pacientes com ICFEr, caso eles sejam sintomáticos apesar da terapia ideal⁹.

No caso de pacientes descompensados, os betabloqueadores não devem ser iniciados. Caso já forem iniciados, os pacientes podem desenvolver piora dos sintomas de IC, como fadiga, dispneia, tontura ou disfunção erétil. Por isso, é importante ter cautela quanto à sua prescrição. Quando há fragilidade ou outras complicações, a exemplo de hemodinâmica marginal, pode ser necessário um período de tempo maior para titulação da dose¹⁰.

Um ARNI pode ser prescrito como uma alternativa à intolerância a IECA/BRA – por exemplo, angioedema –ou na ausência de hipotensão, desequilíbrio eletrolítico ou renal. Recomenda-se evitar a associação de ARNI com IECA e se um IECA for administrado anteriormente é preciso aguardar um período de washout de 36 horas antes do início de um ARNI, devido ao alto risco de angioedema. Esse atraso não é necessário ao mudar de BRA para ARNI⁴⁴. Ao aumentar a titulação de ARNI/IECA/BRA (a cada duas semanas ou mais), sugere-se monitorar o nível de potássio, função renal e pressão arterial. Doses menores de diuréticos de alça podem ser indicadas para a titulação ideal de ARNI/IECA/BRA, mantendo cuidado com a concentração de potássio, além da restrição alimentar/suplementação com potássio, pois o efeito caliurético dos diuréticos de alça pode não estar mais presente¹⁰.

Se os pacientes apresentarem FEVE $\leq 35\%$, as diretrizes recomendam o uso de ARMs para reduzir a mortalidade e a hospitalização.

ARMs – a exemplo de espironolactona ou eplerenona – são adicionados em pacientes com ICFe crônica sintomática, como uma terapia tripla (IECA/BRA/INRA + betabloqueadores + ARM), na ausência de contraindicações. É importante atingir a dose alvo de outros medicamentos antes de iniciar o tratamento com um antagonista da aldosterona e acompanhar os níveis de potássio e a função renal sob o tratamento. Inibidores de SGLT2 também podem ser adicionados, como parte da terapia quádrupla (IECA/BRA/INRA + betabloqueador + ARM + inibidor de SGLT2), na ausência de contraindicações. Não é necessário atingir doses alvo de outros medicamentos antes de adicionar inibidores de SGLT2, embora a dose do diurético de alça possa exigir ajustes com base no monitoramento rigoroso dos sintomas e do peso¹⁰.

Dinitrato de isossorbida/hidralazina, por sua vez, pode ser prescrito especialmente para pacientes afro-americanos, uma vez que a dose alvo de IECA/BRA/INRA + betabloqueadores + ARM tenha sido atingida. O inibidor do canal I_f , ivabradina, é recomendado em pacientes com ICFe sintomática ou FEVE $\leq 35\%$, em ritmo sinusal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm, e para aqueles que foram hospitalizados por IC no último ano, apesar de receberem betabloqueadores na dose máxima tolerada, IECA e ARM. A titulação da dose deve ser realizada a cada duas semanas para diminuir a frequência cardíaca. No caso de pacientes ≥ 75 anos ou com histórico de defeitos de condução, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg, duas vezes ao dia, administrada com as refeições¹⁰.

4. PARTICULARIDADES DOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

4.1. Alterações induzidas pela idade

4.1.1. Estrutura e função cardiovascular

Foi observada uma redução na resposta após estimulação beta adrenérgica –devido ao acoplamento prejudicado dos receptores da proteína G à adenil ciclase e uma diminuição na concentração de adenil ciclase –, o que compromete a capacidade do coração envelhecido de aumentar o AMPc como resposta à estimulação dos receptores beta⁴⁵. As alterações cardiovasculares relacionadas à idade estão associadas a uma redução nas respostas cronotrópicas e inotrópicas, que diminuem com o tempo – o pico de contratilidade e a frequência cardíaca diminuem quase linearmente com a idade⁴⁶.

O preenchimento da diástole do ventrículo esquerdo é prejudicado pelo processo de envelhecimento, pois depende de energia e relaxamento miocárdico ativo. A liberação alterada de cálcio pelos cardiomiócitos, com consequente período contrátil prolongado do coração, também foi observada em idosos⁴⁷. Os altos depósitos de colágeno, amiloide e lipofuscina no espaço intersticial e a hipertrofia dos miócitos observados em idosos, por sua

vez, aumentam a rigidez cardíaca e diminuem a complacência cardíaca, alterando o enchimento cardíaco, especialmente em situações críticas⁴⁸⁻⁵⁰.

O aumento da rigidez vascular/arterial, decorrente da deposição de colágeno e reticulação na mídia vascular e à fragmentação da elastina arterial, juntamente com a vasorelaxação dependente do endotélio prejudicada – uma consequência da inflamação vascular e da síntese alterada de óxido nítrico endotelial, observada no envelhecimento – resulta em maior pós-carga e predisposição à hipertensão sistólica em idosos^{51,52}. Por fim, a síntese mitocondrial inadequada de trifosfato de adenosina em resposta ao estresse gera liberação alterada de energia, alterando as reações celulares, como expressão genética, remodelação da cromatina, sinalização intra/extracelular, homeostase iônica, contração muscular, síntese e secreção de proteínas e hormônios e liberação e recaptção de neurotransmissores⁵³.

4.1.2 Outros órgãos

Alterações associadas à idade na taxa de filtração glomerular e os desequilíbrios eletrolíticos, frequentemente observados em idosos – devido à desidratação, uso de diuréticos, entre outros – podem aumentar o risco de descompensação da IC e exacerbar o risco de efeitos colaterais dos medicamentos, com consequências perigosas, especialmente se o paciente também tiver doença renal crônica⁵⁴⁻⁵⁶.

Diminuição da complacência da função pulmonar é uma consequência do processo de envelhecimento do sistema respiratório. A presença de doença pulmonar crônica ou distúrbios respiratórios relacionados ao sono também tem potencial de elevar o risco de hipertensão pulmonar, estimular a sensação de dispneia e reduzir o enchimento biventricular^{57,58}. O envelhecimento do sistema nervoso autônomo, por sua vez, é caracterizado pela hiperreatividade simpática e aumento das concentrações plasmáticas de catecolaminas. Uma resposta simpática reduzida, no entanto, é observada com diminuição da resposta dos receptores de catecolaminas. Com isso, a taquicardia é menos sentida em idosos do que em adultos de meia-idade⁵⁹.

4.2. Diferenças de sexo na insuficiência cardíaca

Em relação às diferenças de sexo na IC, aparentemente uma grande parcela de mulheres tende a desenvolver ICEFp, com a etiologia da IC sendo hipertensão, disfunção diastólica ou patologia valvar, enquanto os homens desenvolvem mais ICEFr ou IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICEFlr), com a etiologia geralmente sendo uma condição isquêmica⁶⁰. Além disso, considera-se que mulheres com IC são geralmente mais velhas, apresentam FE aumentada e sintomas mais frequentes associados à IC. Embora elas, muitas vezes, tenham múltiplas comorbidades em comparação aos homens, dados de uma meta-análise registraram uma melhor taxa de

prognóstico em relação ao risco de hospitalização e mortalidade, independentemente da FE⁶¹.

A cardioproteção encontrada nas mulheres pode ser decorrente da secreção de 17 β -estradiol, um estrogênio com um papel muito claro e estabelecido na neutralização de impulsos isquêmicos, hipertróficos, apoptóticos e citotóxicos relacionados ao coração^{62,63}. Estudos em animais indicaram que cardiomiócitos de modelos femininos tiveram maior taxa de sobrevivência após serem expostos ao estresse oxidativo, o que levou à morte celular. A explicação se baseia no fato de que o receptor de estrogênio alfa altamente expresso (ER- α) pode mediar a inibição de vias pró-apoptóticas e a ativação da via de sinalização Akt⁶⁴.

Outras diferenças em relação aos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo B (BNP), índice de massa ventricular esquerda, fração de ejeção ventricular esquerda e consumo máximo de oxigênio entre os sexos também foram observadas, sugerindo que os homens são mais suscetíveis ao desenvolvimento de IC do que as mulheres^{65,66}. Em relação ao tratamento, embora os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) reduzam as taxas de morbidade e mortalidade tanto em homens quanto em mulheres, seu efeito parece ser mais pronunciado nos homens⁶⁷.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), por sua vez, parecem ter uma maior taxa de redução da mortalidade em mulheres do que em homens, mas não foi observada diferença entre as duas classes de medicamentos (inibidores da ECA e BRA) em relação à redução das taxas de mortalidade⁶⁸. Todos esses aspectos podem ocorrer por meio da ação do estrogênio na expressão do receptor da angiotensina II pelo gene ACE2, localizado no cromossomo X, e à maior incidência de tosse. Por isso, há uma maior taxa de descontinuação dos inibidores da ECA em mulheres⁶⁹.

Não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo associadas a resultados do tratamento em pacientes administrados com betabloqueadores ou antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Diferenças entre os sexos, porém, foram identificadas no tratamento com digoxina. Mulheres com uma concentração plasmática de digoxina de 1,2–2,0 ng/mL mostraram uma taxa de mortalidade mais alta do que os homens. Níveis plasmáticos de 0,5–0,9 ng/mL em homens foram associados à redução da mortalidade, mas nenhum efeito foi observado em mulheres⁷⁰.

5. PARTICULARIDADES DO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

5.1. Considerações farmacocinéticas e suas consequências

A redução do fluxo sanguíneo para o trato gastrointestinal causa diminuição da absorção de medicamentos. No caso de medicamentos com baixa permeabilidade ao tecido intestinal, o edema na mucosa intestinal pode afetar seu transporte para o intestino. A disfunção da parede intestinal secundária à hipoperfusão pode, ao longo do tempo, induzir inflamação

enteral crônica e desnutrição. Por outro lado, o aumento da permeabilidade intestinal em pacientes com IC pode estimular a transferência de medicamentos do trato gastrointestinal para o sangue portal^{71,72}.

Uma distribuição irregular de medicamentos nos tecidos ocorre com a redução da perfusão sanguínea nos órgãos centrais e periféricos, enquanto as diferenças na carga de água do corpo também podem afetar a distribuição medicamentosa⁷³⁻⁷⁵. Outro aspecto comprometido é a ligação às proteínas plasmáticas, principalmente após um infarto do miocárdio – a produção de α 1-glicoproteínas no fígado aumenta a necrose do tecido e as reações inflamatórias no miocárdio – ou em pacientes com caquexia⁷⁶.

A redução do fluxo sanguíneo hepático e renal altera o metabolismo e a eliminação dos fármacos administrados e seus metabólitos. Além da distribuição irregular no fígado – consequência da má infusão sanguínea hepática –, podem ocorrer, como consequência principal, congestão hepática e/ou hipóxia e lesões hepatocelulares, manifestadas por hepatocitólise, com o aumento das transaminases hepáticas, e distúrbios que afetam a atividade enzimática⁷⁷.

Como a concentração de substâncias ativas no local de ação ainda não pode ser determinada diretamente, a concentração plasmática é medida como um marcador substituto do efeito do medicamento, dependendo da concentração de substâncias ativas no local de ação⁷⁴. Na prática, alterações na farmacocinética foram observadas apenas em pacientes com complicações renais e/ou hepáticas, além de uma ação aumentada dos seguintes medicamentos após administração oral em pacientes com IC descompensada: captopril, enalapril, perindopril, carvedilol, felodipina, candesartana, furosemida, milrinona e enoximona^{78,79}.

Como a maioria dos estudos não incluiu pacientes com IC descompensada ou problemas renais ou hepáticos importantes, que envolvem alterações mais graves na PK e PD), os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos ainda são pouco estudados em pacientes com IC. Recomenda-se, como isso, manter mais atenção ao monitoramento da eficácia e segurança dos medicamentos administrados. A titulação progressiva dos medicamentos também deve ser implementada e a relação benefício/risco avaliada periodicamente^{78,79}.

5.2. Considerações farmacodinâmicas

A farmacodinâmica, bem como sua tolerabilidade, pode ser afetada por vários mecanismos compensatórios neuronais e endocrinológicos na IC, incluindo a ativação do sistema renina-angiotensina (RAA) e simpático. A atividade nodal e a sensibilidade dos barorreceptores também são afetadas, e a resistência vascular periférica é aumentada. Esses aspectos podem causar uma resposta alterada aos fármacos administrados^{78,79}.

A ativação do sistema nervoso simpático é capaz de causar mudanças na perfusão das vísceras, especialmente dos órgãos esplênicos (fígado, trato gastrointestinal, rins), para manter a perfusão de órgãos vitais

(cérebro e coração), resultando em hipoperfusão no fígado e rins. O aumento da pressão central em pacientes com IC direita causa congestão hepática e dilatação da veia central nos ácinos hepáticos, induzindo isquemia e necrose hepatocelulares e reduzindo a atividade das enzimas microssomais⁷⁸⁻⁸⁰. Portanto, é importante considerar todas as alterações que podem ocorrer em pacientes com IC⁷⁸⁻⁸⁰.

5.3. Tratamento da insuficiência cardíaca na síndrome cardiorrenal

Sabe-se que a disfunção aguda/crônica de um órgão pode induzir a disfunção aguda/crônica do outro órgão. Por isso, a síndrome cardiorrenal foi definida como um espectro de doenças envolvendo o coração e os rins. Essa síndrome corresponde a uma interferência hemodinâmica entre o coração lesionado e as respostas dos rins e vice-versa. Vários mecanismos reforçam o diagnóstico de síndrome cardiorrenal, como interações hemodinâmicas entre o coração e os rins em pacientes com IC; produção de citocinas; impacto da doença aterosclerótica em ambos os órgãos; perturbações bioquímicas com o desenvolvimento da doença renal crônica; e alterações estruturais que aparecem no coração, devido à progressão da doença renal⁸¹⁻⁸³.

Portanto, a queda do débito cardíaco induz a ativação do sistema nervoso simpático, que aumenta o volume sistólico e a frequência cardíaca, como um mecanismo compensatório. A ativação do sistema nervoso simpático estimula a liberação de renina dos rins, com a consequência da ativação do SRAA. A queda do débito cardíaco induz a redução da perfusão dos rins, ocasionando lesões renais – correspondendo o início da síndrome cardiorrenal. A redução da perfusão nos rins estimula a liberação de renina, a ativação do SRAA e a retenção de sódio e água, gerada pela secreção de aldosterona e liberação do hormônio antidiurético, aumentando, posteriormente, a pressão arterial média e a pré-carga e diminuindo o débito cardíaco. A ativação do SRAA também causa vasoconstrição, o que contribuirá para a redução da perfusão renal⁸¹⁻⁸³.

A doença renal crônica (DRC) pode gerar disfunção cardiovascular, pois a baixa taxa de filtração glomerular ativa o SRAA, o que leva, com o tempo, à remodelação cardíaca e à hipertrofia ventricular esquerda. Ela envolve a redução na produção de eritropoetina ao longo do tempo, causando anemia, o que aumenta o risco de eventos isquêmicos. Também diminui a produção de vitamina D e estimula o paratormônio, elevando os níveis de cálcio e fósforo, o risco de calcificação coronária e vascular, e, mais uma vez, o risco de eventos isquêmicos⁸⁵. Desequilíbrios eletrolíticos são observados em pacientes com DRC, mais precisamente, hipercalcemia, reforçando o risco de complicações cardiovasculares⁸¹.

Portanto, o tratamento da síndrome cardiorrenal é desafiador e deve ser direcionado ao mecanismo fisiopatológico específico envolvido. A sobrecarga de volume pode ser tratada pela prescrição de diuréticos (geralmente diuréticos de alça, pois são os diuréticos mais potentes, por

exemplo, furosemida, torsemida e bumetanida) ou pelo uso de métodos de ultrafiltração. A adição de um diurético tiazídico a um diurético de alça pode ser preferida no caso de resistência diurética, como uma abordagem inicial para restaurar a euvolemia^{81,83}.

Em relação ao tratamento da IC em pacientes com doença renal, a função renal e o nível de potássio devem ser verificados dentro de 1 a 2 semanas do início ou aumento da titulação de um IECA/BRA/RNA. Em relação aos antagonistas da aldosterona (ARM), em pacientes com função renal preservada ou comprometimento leve a moderado, os níveis de potássio e a função renal devem ser verificados dentro de 2 a 3 dias após o início da terapia, seguido de uma verificação após 7 dias de tratamento e, pelo menos, mensalmente durante os primeiros 3 meses e, depois, a cada 3 meses¹⁰.

Em pacientes com insuficiência renal grave, os BRAs/IECAs são considerados seguros. A dose inicial de ARNI (sacubitril/valsartana) deve ser reduzida para 24/26 mg, duas vezes ao dia, em pacientes com insuficiência renal grave. A dose de ARNI também pode precisar ser reduzida em caso de hipotensão ou hipercalemia. Os ARMs são contraindicados em pacientes com insuficiência renal grave, creatinina > 2,5 mg/dL em homens, creatinina > 2 mg/dL em mulheres ou potássio > 5,0 mEq/L. Quanto aos inibidores de SGLT2, atualmente não há evidências sobre ajustes de dose em pacientes com TFGe <30 mL/min/1,73 m² para dapagliflozina e TFGe < 20 mL/min/1,73 m² para empagliflozina. Como regra geral, uma diminuição da TFGe superior a 30% ou o aparecimento de hipercalemia deve alertar o clínico para ajustar (diminuir) as doses dos medicamentos para IC¹⁰.

5.4 Tratamento de insuficiência cardíaca na gravidez e lactação

Durante a gravidez, as necessidades fisiológicas aumentadas são parcialmente satisfeitas por meio de mudanças na fisiologia do sistema cardiovascular, que tem que se adaptar às demandas metabólicas extras do feto e dos outros sistemas orgânicos. Portanto, o aumento do tamanho e da atividade do útero, bem como o aumento do fluxo sanguíneo no espaço coriódécidual, representa trabalho extra para o sistema cardiovascular. Além disso, durante a gravidez, a pele e os rins têm uma perfusão aumentada que lhes permite dispersar o calor e reter sódio e água^{86,87}.

Os sintomas da IC são mais propensos a aparecer no segundo trimestre, como consequência de um aumento do débito cardíaco e do volume intravascular – ou durante a gravidez, o volume plasmático aumenta em 40% e o débito cardíaco em 30% a 50%. Portanto, o manejo terapêutico da IC durante a gravidez será adaptado ao cenário clínico e à gravidade da patologia. Para os casos em que a administração oral de medicamentos é suficiente, diuréticos, betabloqueadores, hidralazina ou nitratos podem ser recomendados⁸⁸.

Normalmente, os diuréticos representam o tratamento de primeira linha para mulheres grávidas com IC, devido ao aumento da pré-carga

associado à gravidez –portanto, a redução da pré-carga diminuirá a pressão de enchimento do lado esquerdo e a pressão capilar pulmonar e, assim, permitirá a reabsorção do fluido intersticial pulmonar. Atualmente, não há evidências de que os diuréticos sejam diretamente responsáveis pelas restrições do crescimento fetal. Os betabloqueadores diminuem a frequência cardíaca e permitem um maior enchimento durante a diástole. Os bloqueadores beta-1 seletivos – por exemplo, succinato de metoprolol ou bisoprolol – são preferidos e mais bem tolerados⁸⁶.

Em relação ao tratamento da IC antes da gravidez, os IECA, BRA, ARNI, ARM e inibidores de SGLT2, bem como a ivabradina, devem ser evitados e interrompidos antes da concepção devido ao risco aumentado de dano fetal. Recomenda-se que a gravidez seja planejada e monitorada de perto por uma equipe multidisciplinar de especialistas para evitar a descompensação da IC e o dano fetal (induzido pela patologia ou pelo tratamento). Hidralazina, metildopa ou nitratos orais também podem ser recomendados durante a gravidez. Em pacientes com fibrilação atrial, as heparinas de baixo peso molecular são a primeira escolha de tratamento anticoagulante – os NOAC devem ser evitados devido à insuficiência de dados sobre sua segurança³⁸.

Em relação ao período de amamentação em mulheres com IC, é importante saber que o tratamento da mãe prevalece sobre a compatibilidade com a amamentação, e que os benefícios da amamentação são importantes tanto para a mãe quanto para a criança^{89,90}. O enalapril está entre as opções preferidas de IECA – por apresentar os dados de segurança mais asseguradores – e pode ser usado desde o nascimento. Como segunda opção, entre os BRA, a losartana pode ser uma boa escolha, devido ao seu extenso metabolismo de primeira passagem e, portanto, baixa concentração sistêmica, mas a amamentação deve ser realizada com cautela⁸⁹.

Dos betabloqueadores, o succinato de metoprolol ou o propranolol são as escolhas preferidas – perfil farmacocinético favorável e dados asseguradores. Adicionalmente, o carvedilol ou o bisoprolol podem ser considerados como segunda opção de tratamento. A associação sacubitril/valsartana deve ser evitada, devido à falta de dados quanto ao seu uso durante a gestação, assim como os inibidores do SGLT2. Além disso, há boas evidências para o uso de digoxina, hidralazina e espironolactona durante o período de amamentação. O monitoramento de bebês expostos a betabloqueadores ou IECA é recomendado para hipotensão – especialmente em neonatos –, letargia, sonolência, bradicardia, alimentação deficiente ou ganho de peso⁹⁰.

6. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Estimou-se que as reações adversas a medicamentos (RAMs) sejam responsáveis por aproximadamente 10% a 20% das admissões hospitalares em unidades geriátricas. Além disso, um estudo observacional destacou que

os problemas iatrogênicos foram responsáveis por quase 7% das admissões por IC e estavam associados a maior mortalidade e internações hospitalares prolongadas, em comparação com aquelas de causas não iatrogênicas. Assim, a descompensação de pacientes com IC devido a condições iatrogênicas é um problema conhecido e documentado, que leva ao aumento das taxas de morbidade e mortalidade. Portanto, o gerenciamento de todos os medicamentos prescritos é obrigatório para esses pacientes⁹¹.

Parece que também há diferenças entre homens e mulheres em relação às RAMs. Embora as mulheres estejam sub-representadas em todas as fases dos ensaios clínicos e pouco se saiba sobre esse aspecto, várias meta-análises concluíram que as mulheres são mais suscetíveis (1,5–1,7×) ao desenvolvimento de RAMs do que os homens e também correm maior risco de hospitalização devido à gravidade das RAMs^{92,93}. Como as mulheres geralmente apresentam ICEFp com fatores de risco adicionais – comorbidades e idade avançada – em comparação com outros tipos de IC, parece haver uma alta incidência de polifarmácia, pois elas tendem a tomar mais medicamentos do que os homens – incluindo medicamentos de venda livre e suplementos alimentares. Portanto, elas têm um risco aumentado de eventos iatrogênicos – devido a RAMs e interações medicamentosas – e baixa adesão ao tratamento⁹³.

Outras explicações podem sublinhar o problema de alto risco iatrogênico. As diferenças sexuais na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos administrados – em relação ao volume de distribuição, depuração hepática/renal, hormônios sexuais, alterações na expressão do alvo do medicamento e nas vias de transdução de sinal, condições imunológicas, entre outros – predisõem as mulheres a uma maior probabilidade de sobredosagem do que os homens⁹³.

A arritmia ventricular induzida por medicamentos (Torsades de Pointes) é mais frequentemente encontrada em mulheres, pois elas têm intervalos QTc mais longos, provavelmente devido à modulação do hormônio sexual dos canais de Ca²⁺ e K⁺ implicados na repolarização ventricular. As diferenças nos hábitos de prescrição para homens e mulheres, em comparação com as diretrizes recomendadas, são outra razão que sustenta a alta incidência de RAMs em mulheres, bem como a baixa qualidade de vida geral observada em pacientes com IC⁹³.

Todas as diferenças relacionadas ao sexo em pacientes do sexo feminino predisõem as mulheres a uma maior probabilidade de complicações induzidas por medicamentos, como problemas de sangramento – por exemplo, sob antitrombóticos; anormalidades eletrolíticas – por exemplo, sob diuréticos; tosse e aumento da creatinina – sob tratamento com inibidores da ECA, miopatia – sob tratamento com estatinas; hepatotoxicidade; doenças de pele; entre outros. Assim, é importante ajustar a dosagem do medicamento em função do peso/tamanho corporal total ou da taxa de filtração glomerular e titulá-la para o efeito clínico necessário,

especialmente naqueles com um índice terapêutico estreito, a fim de evitar a incidência de RAMs⁹³.

7. DESCONTINUAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Vários artigos também discutem os resultados negativos de pacientes com IC após a interrupção do tratamento crônico para IC^{94,95}. Foi observado que os inibidores do SRAA fornecem os resultados mais benéficos em termos de redução da mortalidade em pacientes com ICFeR, embora a função renal seja afetada no início do estudo⁹⁶. A interrupção desses medicamentos em pacientes com ICFeR foi associada ao aumento da mortalidade e às admissões de re-hospitalização após 1 mês, 3 meses e 1 ano, o que levou à conclusão de que os inibidores do SRAA não devem ser descontinuados em pacientes com disfunção renal moderada a grave se os benefícios superarem os riscos⁹⁷.

Em relação à descontinuação dos betabloqueadores, embora estejam associados a um risco de efeitos inotrópicos negativos e hipotensão, a European Society of Cardiology (ESC) recomenda não interromper o tratamento com betabloqueadores a menos que haja hipotensão grave, devido ao risco de efeitos rebote – como taquicardia de rebote, agravamento da angina de peito, risco de arritmia ventricular – e à correlação com o aumento das taxas de mortalidade e readmissões após a cessação do tratamento. Ensaio destacaram que a administração contínua de betabloqueadores em pacientes com IC descompensada reduziu as taxas de mortalidade e readmissão⁹⁸.

REFERÊNCIAS

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895–e1032.
2. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:351–366.
3. Sandhu AT, Kohsaka S, Turakhia MP, Lewis EF, Heidenreich PA. Evaluation of quality of care for US veterans with recent-onset heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2022;7:130–139.
4. Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydın D, Theuns DAMJ, Manintveld OC, Ronner E, Boersma E, de Boer RA, van der Boon RMA, Brugts JJ.

Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44:2911–2926.

5. Desai AS, Maclean T, Blood AJ, Bosque-Hamilton J, Dunning J, Fischer C, Fera L, Smith KV, Waghlikar K, Zelle D, et al. Remote optimization of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1430–1434.

6. Ghazi L, Yamamoto Y, Riello RJ, Coronel-Moreno C, Martin M, O'Connor KD, Simonov M, Huang J, Olufade T, McDermott J, et al. Electronic alerts to improve heart failure therapy in outpatient practice. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:2203–2213.

7. Allen LA, Venechuk G, McIlvennan CK, Page RL, Knoepke CE, Helmkamp LJ, Khazanie P, Peterson PN, Pierce K, Harger G, et al. An electronically delivered patient-activation tool for intensification of medications for chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation.* 2021;143:427–437.

8. Brahmbhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. *Card Fail Rev.* 2019;5:86–92.

9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147–e239.

10. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:772–810.

11. Oliver E, Mayor F Jr, D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:853–62.

12. Bie P, Mølstrøm S, Wamberg S. Normotensive sodium loading in conscious dogs: Regulation of renin secretion during beta-receptor blockade. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296:R428–35.

13. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32:21–32.

14. Bruno N, Sinagra G, Paolillo S, Bonomi A, Corrà U, Piepoli M, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure: A real-life observational study. *ESC Heart Fail.* 2018;5:267–74.

15. Casu G, Merella P. Diuretic Therapy in Heart Failure-Current Approaches. *Eur Cardiol*. 2015;10:42–7.
16. Levine TB. Role of vasodilators in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;55:32A–35A.
17. David MNV, Shetty M. Digoxin Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado em 2025 Mar 21]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556025/>
18. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. Ivabradine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado em 2025 Mar 21]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507783/>
19. Yancy C, Jessup M, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–61.
20. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;24:167–76.
21. Chandra A, Lewis E, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile MR, et al. The Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in heart failure patients: The PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3:498–505.
22. Velazquez E, Morrow D, DeVore A, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539–48.
23. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: The PARADIGM-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1264–72.
24. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003430.
25. Seferovic P, Ponikowski P, Anker S, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: Pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting

report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1169–86.

26. Gillette M, Bozkurt B. Ins and Outs: Perspectives of inpatient prescribing for sacubitril/valsartan. *Ann Pharmacother.* 2020;55:805–13.

27. Byrne D, Fahey T, Moriarty F. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: Protocol for a systematic review incorporating unpublished clinical study reports. *HRB Open Res.* 2020;3:5.

28. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:556–77.

29. Al Hamed FA, Elewa H. Potential Therapeutic Effects of Sodium Glucose-linked Cotransporter 2 Inhibitors in Stroke. *Clin Ther.* 2020;42:e242–49.

30. Ling AW, Chan CC, Chen SW, Kao YW, Huang CY, Chan YH, et al. The risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:188.

31. Lee HC, Shiou YL, Jhuo SJ, Chang CY, Liu PL, Jhuang WJ, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:45.

32. Grubic-Rotkvic P, Cigrovski-Berkovic M, Bulj N, Rotkvic L. Minireview: Are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? *Heart Fail Rev.* 2020;25:899–905.

33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995–2008.

34. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation.* 2019;140:1463–76.

35. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413–24.

36. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved

ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2383–92.

37. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021;144:1284–94.

38. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726.

39. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.

40. Gazewood JD, Turner PL. Heart failure with preserved ejection fraction: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2017;96:582–8.

41. Mulder BA, Schnabel RB, Rienstra M. Predicting the future in patients with atrial fibrillation: Who develops heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2013;15:366–7.

42. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115:901–6.

43. Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J, et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:1517–25.

44. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation.* 2002;106:920–6.

45. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: A fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev.* 2012;17:545–54.

46. Lakatta EG. Diminished beta-adrenergic modulation of cardiovascular function in advanced age. *Cardiol Clin.* 1986;4:185–200.

47. Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart failure with preserved ejection fraction: Molecular pathways of the aging myocardium. *Circ Res*. 2014;115:97–107.
48. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res*. 1991;68:1560–8.
49. Burgess ML, McCrea JC, Hedrick HL. Age-associated changes in cardiac matrix and integrins. *Mech Ageing Dev*. 2001;122:1739–56.
50. Eghbali M, Eghbali M, Robinson TF, Seifter S, Blumenfeld OO. Collagen accumulation in heart ventricles as a function of growth and aging. *Cardiovasc Res*. 1989;23:723–30.
51. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: A “set up” for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:139–46.
52. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: The aging heart in health: Links to heart disease. *Circulation*. 2003;107:346–54.
53. Picard M, McEwen BS. Psychological stress and mitochondria: A conceptual framework. *Psychosom Med*. 2018;80:126–40.
54. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypernatraemia. *NDT Plus*. 2009;2:339–46.
55. Miller M. Fluid and electrolyte homeostasis in the elderly: Physiological changes of ageing and clinical consequences. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*. 1997;11:367–87.
56. Peeters LEJ, Kester MP, Feyz L, Van Den Bemt PMLA, Koch BCP, Van Gelder T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the treatment of the elderly patient with hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15:287–97.
57. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362:217–27.
58. Petrescu C, Schlink U, Richter M, Suciu O, Ionovici R, Herbarth O. Risk assessment of the respiratory health effects due to air pollution and meteorological factors in a population from Drobeta Turnu Severin, Romania.

In: Proceedings of the 17th European Symposium on Computer Aided Process Engineering; 2007 May 27–30; Cluj, Romania. Vol. 24. p. 1205–10.

59. Monfredi O, Lakatta EG. Complexities in cardiovascular rhythmicity: Perspectives on circadian normality, ageing and disease. *Cardiovasc Res*. 2019;115:1576–95.

60. Savarese G, D'Amario D. Sex differences in heart failure. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:529–44.

61. Aimo A, Vergaro G, Barison A, Maffei S, Borrelli C, Morrone D, et al. Sex-related differences in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2018;255:145–51.

62. Luo T, Kim JK. The role of estrogen and estrogen receptors on cardiomyocytes: An overview. *Can J Cardiol*. 2016;32:1017–25.

63. Bouma W, Noma M, Kanemoto S, Matsubara M, Leshnower BG, Hinmon R, et al. Sex-related resistance to myocardial ischemia-reperfusion injury is associated with high constitutive ARC expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298:H1510–7.

64. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:557–68.

65. Tasevska-Dinevska G, Kennedy LM, Cline-Iwarson A, Cline C, Erhardt L, Willenheimer R. Gender differences in variables related to B-natriuretic peptide. *Int J Cardiol*. 2011;149:364–71.

66. Elmariah S, Goldberg LR, Allen MT, Kao A. Effects of gender on peak oxygen consumption and the timing of cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2237–42.

67. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström 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.

68. Hudson M, Rahme E, Behloul H, Sheppard R, Pilote L. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure—A population study. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6):602–9.

69. Ghali JK, Lindenfeld J. Sex differences in response to chronic heart failure therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(5):555–65.

70. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: A retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):497-504.
71. Valentova M, von Haehling S. An overview of recent developments in the treatment of heart failure: Update from the ESC Congress 2013. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(4):573-8.
72. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):240-5.
73. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(16):1561-9.
74. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):87-96.
75. Sica DA, Wood M, Hess M. Gender and its effect in cardiovascular pharmacotherapeutics: Recent considerations. *Congest Heart Fail*. 2005;11(3):163-6.
76. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: An update (part 1, drugs administered intravenously). *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(3):169-85.
77. Valentová M, von Haehling S, Doehner W, Murín J, Anker SD, Sandek A. Liver dysfunction and its nutritional implications in heart failure. *Nutrition*. 2013;29(3):370-8.
78. Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: An update (part 2, drugs administered orally). *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(11):1083-1114.
79. Mangoni AA, Jarmuzewska EA. The influence of heart failure on the pharmacokinetics of cardiovascular and noncardiovascular drugs: A critical appraisal of the evidence. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):20-36.
80. Bader F, Atallah B, Brennan LF, Rimawi RH, Khalil ME. Heart failure in the elderly: Ten peculiar management considerations. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):219-28.

81. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-78.
82. Rangaswami J, Mathew RO. Pathophysiological mechanisms in cardiorenal syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5):400-7.
83. Kousa O, Mullane R, Aboeata A. Cardiorenal syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542305/>
84. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: An update. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1437-44.
85. Ronco C, Chionh CY, Haapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif*. 2009;27(1):114-26.
86. Anthony J, Sliwa K. Decompensated heart failure in pregnancy. *Card Fail Rev*. 2016;2(1):20-6.
87. Stergiopoulos K, Lima FV, Butler J. Heart failure in pregnancy: A problem hiding in plain sight. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(18):e012905.
88. Dorn GW 2nd. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2007;49(5):962-70.
89. Kearney L, Wright P, Fhadil S, Thomas M. Postpartum cardiomyopathy and considerations for breastfeeding. *Card Fail Rev*. 2018;4(2):112-8.
90. Tschiderer L, Seekircher L, Kunutsor SK, Peters SAE, O'Keeffe LM, Willeit P. Breastfeeding is associated with a reduced maternal cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis involving data from 8 studies and 1 192 700 parous women. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e022746.
91. Rich MW, Shah AS, Vinson JM, Freedland KE, Kuru T, Sperry JC. Iatrogenic congestive heart failure in older adults: Clinical course and prognosis. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(6):638-43.
92. Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz-Zagrosek V, et al. Adverse drug reactions to guideline-recommended heart failure drugs in women: A systematic review of the literature. *JACC Heart Fail*. 2019;7(3):258-66.

93. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(3):163-82.
94. O'Brien ET. Beta-blockade withdrawal. *Lancet*. 1975;2(7932):819.
95. Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. *N Engl J Med*. 1975;293(9):416-8.
96. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):41-8.
97. Clark AL, Kalra PR, Petrie MC, Mark PB, Tomlinson LA, Tomson CR. Change in renal function associated with drug treatment in heart failure: National guidance. *Heart*. 2019;105(11):904-10.
98. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al. B-CONVINCED: Beta-blocker continuation vs. interruption in patients with congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J*. 2009;30(18):2186-92.