

CAPÍTULO 1

ARTIGO DE REVISÃO

EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DA FARMACOLOGIA CLÁSSICA À INOVAÇÃO TECNOLÓGICA

Autor Principal

Erick Eannes Moura Bringel

Coautores

Maria Adelina Roque Teixeira de Oliveira

João Vitor de Lima Martins

Mateus Oliveira de Almeida

Adriano Tomas Pataca

Ludmilla de Melo Ribeiro

Glauber Sousa Mendes Mota

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é hoje compreendida como uma patologia de proporções epidêmicas, exercendo impacto sobre aproximadamente 1% a 2% da população em escala global. Sua natureza é heterogênea, apresentando etiologias e fenótipos que variam consideravelmente entre os pacientes. O processo patológico inicia-se com uma lesão cardíaca, que desencadeia uma série de modulações em níveis celulares, estruturais e neuro-humorais, comprometendo as funções intra e intercelulares. Como resposta adaptativa, ocorre a ativação persistente dos sistemas simpatoadrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona, o que culmina em sobrecarga de volume, taquicardia, dispneia e uma progressiva deterioração da integridade celular. Devido à inexistência de um sinal clínico patognomônico, a IC é identificada por um quadro sintomático decorrente da falência cardíaca contínua, podendo manifestar-se de maneira aguda ou crônica. O arsenal terapêutico contemporâneo engloba desde intervenções farmacológicas e o uso de dispositivos associados até procedimentos intervencionistas e cirurgias de estágio terminal. Atualmente, a evolução das terapias busca alcançar níveis mais elevados de precisão, segurança e eficácia. Diversas investigações científicas estão em curso para explorar diferentes patogêneses e etiologias, visando oferecer ao paciente com IC um cuidado multifacetado e verdadeiramente integrado.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Insuficiência Cardíaca Sistólica; Doenças Cardiovasculares; Débito Cardíaco.

1. INTRODUÇÃO: DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÕES CLÍNICAS

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica de alta complexidade que resulta em prejuízos estruturais ou funcionais, dificultando tanto o enchimento ventricular quanto a ejeção eficiente de sangue. Entre suas manifestações mais proeminentes, a dispneia e a fadiga limitam severamente a tolerância ao esforço físico, frequentemente acompanhadas de retenção hídrica, o que gera congestão pulmonar, esplâncnica ou edema periférico.

A classificação diagnóstica toma como referência a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) — definida pela relação entre o volume sistólico e o volume diastólico final. Com base nesse parâmetro, a IC é dividida em três categorias fundamentais: IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr, FE \leq 40%), IC com leve redução (ICFEmr, FE 41–49%) e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp, FE \geq 50%). Além do critério hemodinâmico, a gravidade da doença é estratificada em quatro classes funcionais, dependendo da intensidade dos sintomas durante a atividade física:

- Classe I: Ausência de limitações; a atividade física comum não provoca fadiga excessiva, palpitações ou dispneia.
- Classe II: Limitação leve; o paciente sente-se confortável em repouso, mas atividades rotineiras resultam em sintomas.
- Classe III: Limitação acentuada; embora confortável em repouso, qualquer atividade mínima desencadeia cansaço ou falta de ar.
- Classe IV: Incapacidade total; os sintomas estão presentes mesmo em repouso e qualquer esforço físico amplia o desconforto.

Estima-se que a IC afete hoje cerca de 60 milhões de pessoas mundialmente, tornando-se uma condição cada vez mais prevalente. O envelhecimento global da população deve elevar significativamente esses números, que já alcançam entre 1% e 3% da população adulta em regiões desenvolvidas como a América do Norte e a Europa. Apesar dos avanços no prognóstico, a mortalidade e a frequência de internações permanecem alarmantes, impondo custos elevados e crescentes aos sistemas de saúde.

A complexidade da IC reside em sua etiologia múltipla. Fatores como hipertensão, cardiopatia isquêmica, doenças valvulares e reumáticas, além de cardiomiopatias induzidas por quimioterapia ou abuso de álcool, são causas frequentes. Globalmente, a doença isquêmica do coração permanece como o principal fator desencadeante, enquanto a hipertensão apresenta maior relevância em regiões como o continente africano.

2. EPIDEMIOLOGIA: PREVALÊNCIA E DESAFIOS GLOBAIS

A compilação de dados globais sobre a IC enfrenta obstáculos devido às diferentes definições de casos e métodos de codificação regional. Frequentemente, a Classificação Internacional de Doenças (CID) posiciona a IC como uma condição intermediária, e não como a causa primária de óbito, o que dificulta a análise de mortalidade. Dados do *Global Burden of Disease* (GBD) de 2010 apontaram cerca de 37,7 milhões de casos no mundo, mas informações específicas sobre a incidência de insuficiência cardíaca aguda (ICA) ainda são escassas.

A pressão sobre os sistemas hospitalares é evidente: nos Estados Unidos e na Europa, as internações anuais por IC superam 1 milhão de casos. A vasta maioria dessas admissões (mais de 90%) é motivada por sinais de acúmulo hídrico,

característicos da fase aguda. A taxa de reinternação é outro ponto crítico, com cerca de 24% dos pacientes retornando ao hospital em 30 dias e até 50% em 6 meses em alguns países europeus. Fatores como comorbidades mal controladas e aspectos psicossociais — incluindo depressão e isolamento social — elevam consideravelmente o risco de novos eventos e mortalidade.

3. FATORES DE RISCO E DISPARIDADES REGIONAIS

A distribuição dos fatores de risco para IC varia conforme o nível de desenvolvimento socioeconômico das regiões. Em países de alta renda, a doença isquêmica é responsável por mais de 50% das hospitalizações por ICA. Já na África subsaariana, essa correlação cai para menos de 10%, sendo a hipertensão (17% globalmente) e a cardiopatia reumática (muito comum no Leste Asiático e África) as principais causas da doença.

Na América Latina, a doença de Chagas continua sendo um fator etiológico importante, desencadeando IC em 10% a 28% dos pacientes infectados. Há também uma disparidade etária notável: em países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), a idade média dos pacientes com ICA é superior a 75 anos, enquanto na América Latina e na África, os pacientes são frequentemente duas décadas mais jovens devido ao diagnóstico tardio e ao tratamento inadequado de doenças precursoras.

4. MORBIDADE E MORTALIDADE HOSPITALAR

A mortalidade intra-hospitalar por ICA gira em torno de 4% mundialmente. Entretanto, esse risco aumenta drasticamente após a alta, alcançando 10% entre 60 e 90 dias e chegando a 25-30% ao final de um ano. Curiosamente, a mortalidade mais alta é registrada em países com populações mais jovens, como a Índia e nações africanas. Preditores de óbito em 180 dias incluem pressão arterial sistólica fora das faixas fisiológicas, anemia, disfunção renal, presença de congestão severa (edema e estertores) e comorbidades como HIV e malignidades.

5. FISIOPATOLOGIA: MECANISMOS DE LESÃO E REMODELAMENTO

A ocorrência de uma condição estrutural ou funcional é pré-requisito para o desenvolvimento da ICA, seja ela fruto de um evento agudo, como o infarto, ou de patologias crônicas. Inicialmente, o organismo utiliza mecanismos adaptativos para manter a oferta de oxigênio aos tecidos, mas, com o tempo, essas respostas tornam-se prejudiciais, levando à congestão sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos.

A ativação neuro-humoral após a lesão miocárdica é um marco central da doença. O estímulo contínuo dos sistemas adrenérgico e SRAA provoca a morte de cardiomiócitos e a hipertrofia das células remanescentes, resultando em fibrose e

na dilatação progressiva do ventrículo esquerdo — processo conhecido como remodelamento ventricular. Esse ciclo vicioso aumenta a demanda metabólica do coração e gera mais dano celular. Paralelamente, o estresse oxidativo estimula vias inflamatórias e apoptóticas, enquanto o desacoplamento do óxido nítrico sintase produz peroxinitrito, uma molécula capaz de danificar macromoléculas celulares essenciais.

6. TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ABORDAGENS MULTIDISCIPLINARES

O manejo da insuficiência cardíaca evoluiu para uma abordagem integrada que combina mudanças rigorosas no estilo de vida com terapias farmacológicas de ponta.

6.1 Intervenções não medicamentosas e gestão do estilo de vida

A base do cuidado de longo prazo visa a educação contínua do paciente. Mudanças no estilo de vida não são apenas coadjuvantes, mas fundamentais para a estabilização da doença. Recomenda-se uma dieta com restrição de sódio e a eliminação total do tabagismo, além da limitação severa do consumo de álcool e a prática regular de exercícios físicos supervisionados.

A integração do paciente em programas de reabilitação cardíaca, com o suporte de uma equipe multidisciplinar formada por médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde, demonstrou reduzir as taxas de hospitalização e melhorar a qualidade de vida. É essencial que o paciente seja capaz de reconhecer precocemente os sinais de alerta, como a piora da dispneia em atividades rotineiras, a redução da tolerância ao exercício e o ganho rápido de peso relacionado à retenção de líquidos. O monitoramento diário do peso corporal permite ajustes rápidos no regime diurético, conforme orientação profissional, prevenindo crises agudas.

6.2 Terapia farmacológica: desafios na inovação e implementação

O campo da terapêutica farmacológica para a ICA enfrentou um longo período sem grandes avanços aprovados. Desde a década de 1990, diversas drogas testadas, como agentes inotrópicos (levosimendan), vasodilatadores (serelaxina, nesiritide) e certos diuréticos (tolvaptan), apresentaram resultados inconclusivos em grandes estudos clínicos.

A eficácia do tratamento parece estar intimamente ligada ao tempo de intervenção. Estudos sugerem que a administração de agentes que melhorem a função cardíaca nas primeiras 6 horas após a chegada ao pronto-socorro pode prevenir a morte e o agravamento de lesões orgânicas. Entretanto, em casos em que já existem alterações irreversíveis nos órgãos devido a hipóxia ou hipoperfusão prolongada, essas drogas podem não ter o efeito desejado. Por isso, recomenda-se que as terapias testadas sejam iniciadas preferencialmente nas primeiras 48 horas.

Um dos maiores desafios atuais reside na definição dos desfechos primários de eficácia nos estudos científicos. Enquanto reguladores tradicionalmente buscam a melhora da sobrevivência, muitos especialistas argumentam que a melhora da morbidade deveria ser o foco principal de eficácia, deixando a mortalidade como um parâmetro de segurança. Novas frentes de pesquisa exploram moduladores da função endotelial via adrenomedulina e a inibição da enzima dipeptidil peptidase 3 (DPP3) para melhorar a estabilidade hemodinâmica.

Apesar dos novos estudos, dois obstáculos principais persistem: a dificuldade em implementar as doses corretas de terapias modificadoras da doença (como inibidores da ECA e betabloqueadores) na ICFEr e a ausência de medicamentos específicos aprovados para prevenir reinternações na ICFEp após a alta hospitalar. O uso de biomarcadores como peptídeos natriuréticos e troponinas auxilia na predição de risco, mas a intensificação da terapia baseada exclusivamente em atingir níveis baixos desses marcadores ainda carece de comprovação definitiva de benefício superior.

6.2.1 Intervenção medicamentosa direcionada para ICFEr

No contexto da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), o foco primordial é o bloqueio das vias neuro-hormonais que impulsionam a progressão da doença. Os objetivos terapêuticos são claros: estabilização de sintomas, prevenção do remodelamento ventricular, redução da necessidade de internações e aumento da sobrevida.

Os medicamentos fundamentais para esse bloqueio incluem os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), os betabloqueadores e os antagonistas da aldosterona. Uma inovação de grande impacto é a combinação de sacubitril e valsartana, que atua aumentando os níveis de peptídeos natriuréticos benéficos ao mesmo tempo em que bloqueia os receptores de angiotensina. Para que esses benefícios sejam plenamente atingidos, é necessária uma administração cuidadosa da dose a cada 2 a 4 semanas, desde que o paciente mantenha níveis estáveis de pressão arterial, frequência cardíaca e função renal.

6.2.1.1 Inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são estabelecidos como a terapia de primeira linha para o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), bem como para pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomática. Os dados clínicos consolidam sua importância ao registrar uma redução absoluta de 3,8% (equivalente a 20% de redução relativa) na taxa de mortalidade, além de apresentarem uma diminuição significativa na incidência de infarto do miocárdio e nas hospitalizações recorrentes por falência cardíaca. Os benefícios dessa classe terapêutica manifestam-se de forma precoce e são mantidos no longo prazo em pacientes de todas as faixas etárias.

Mecanicamente, os inibidores da ECA atuam reduzindo os efeitos mal adaptativos resultantes da ativação crônica do sistema renina-angiotensina-

aldosterona (SRAA). Entre esses efeitos combatidos estão a retenção patológica de sódio e água, a vasoconstrição sistêmica e os processos de hipertrofia e fibrose miocárdica. Em contrapartida, os antagonistas dos receptores da angiotensina (BRAs) não demonstraram uma redução de mortalidade tão consistente em estudos comparativos. Por essa razão, os BRAs são categorizados como medicamentos de segunda escolha, sendo indicados predominantemente para indivíduos que apresentam intolerância clínica aos inibidores da ECA.

O protocolo de administração recomenda que o tratamento seja iniciado imediatamente após o diagnóstico, utilizando-se a menor dose possível. A progressão da dosagem deve ser ascendente, sendo recomendada quando a pressão arterial sistólica estiver em 90 mmHg ou superior. É fundamental que a titulação seja limitada pela presença de sintomas clínicos e não apenas pelos valores pressóricos aferidos. Caso o paciente apresente hipotensão sintomática, a conduta inicial deve ser a redução ou interrupção de outros vasodilatadores; se o paciente não estiver em estado de congestão, os diuréticos devem ser ajustados antes de considerar a redução da dose do inibidor da ECA.

Durante o manejo, uma redução de até 30% na taxa de filtração glomerular estimada é geralmente considerada aceitável pela literatura. No que tange aos eletrólitos, um leve aumento nos níveis de potássio pode ocorrer, mas a dose deve ser reduzida pela metade caso a concentração exceda 5,5 mmol/L. Em situações onde o fármaco induz tosse crônica — após a exclusão de outras causas como edema ou doença pulmonar — a substituição por um antagonista dos receptores da angiotensina é a conduta indicada.

6.2.1.2 Betabloqueadores: proteção adrenérgica e controle de ritmo

Os betabloqueadores são outro aspecto essencial da terapia de primeira linha para a ICFeR. Quando administrados de forma combinada aos inibidores da ECA, são responsáveis por uma redução absoluta de 4,3% na mortalidade por todas as causas (uma redução relativa de 24%), impactando também de forma positiva as taxas de internação em pacientes com ritmo sinusal. A ação farmacológica desses agentes reduz a demanda miocárdica de oxigênio, protege o coração contra eventos isquêmicos, possui propriedades antiarrítmicas e diminui drasticamente o risco de morte súbita cardíaca.

É importante que sejam utilizados apenas os betabloqueadores que comprovaram eficácia em estudos de insuficiência cardíaca: bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol de liberação prolongada e, para pacientes com idade superior a 70 anos, o nebivolol. Todos os pacientes que se encontram clinicamente estáveis e em estado de euvolemia devem receber a prescrição após a estabilização com um inibidor da ECA.

Devido ao potencial de piora inicial dos sintomas de IC, a introdução deve ocorrer com a menor dose possível, sendo administrada gradualmente até a dose-alvo ou a máxima dose tolerada. Durante esse processo, a frequência cardíaca, a pressão arterial e a presença de sinais congestivos devem ser reavaliadas a cada alteração

de dosagem. Bloqueios atrioventriculares de segundo ou terceiro grau representam contraindicações formais. Nesses casos, a instalação de um marcapasso ou terapia de ressincronização pode ser necessária para viabilizar a continuação do tratamento.

Em relação a condições respiratórias, a asma é considerada uma contraindicação relativa, enquanto a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) exige avaliação com testes de função pulmonar. Na ausência de reversibilidade significativa das vias aéreas, o paciente geralmente tolera o medicamento. A dose deve ser revisada se a frequência cardíaca cair abaixo de 50 batimentos por minuto ou se houver deterioração clínica.

6.2.1.3 Antagonistas da aldosterona e modulação da fibrose

Estes agentes demonstraram melhoria na sobrevida em todo o espectro da ICFEr, com reduções de mortalidade que variam de 11% em quadros graves até benefícios significativos na ICFEmr e em pacientes pós-infarto. Eles atuam bloqueando os efeitos deletérios da ativação da aldosterona, que incluem a fibrose cardiovascular e a reabsorção inadequada de sódio e água.

Apesar de sua eficácia, são medicamentos frequentemente subutilizados na prática clínica. Devem ser adicionados ao esquema terapêutico em todos os pacientes que permanecem sintomáticos após o uso de inibidores da ECA e betabloqueadores. O risco de hipercalemia grave exige monitoramento rigoroso: o potássio sérico deve ser verificado uma semana após o início ou aumento da dose, seguido por avaliações mensais nos primeiros três meses e, posteriormente, a cada quatro meses. Em pacientes com diabetes ou insuficiência renal, a dose inicial deve ser reduzida à metade. No caso de desenvolvimento de ginecomastia em homens, a eplerenona é uma alternativa preferível à espironolactona.

6.2.1.4 A nova fronteira: sacubitril com valsartana

A combinação inovadora de sacubitril (um inibidor da neprilisina) com valsartana demonstrou superioridade ao enalapril, registrando uma redução absoluta de 4,7% na mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC. O sacubitril inibe a degradação de peptídeos vasoativos, potencializando efeitos benéficos como a diurese e a vasodilatação, enquanto a valsartana bloqueia os receptores da angiotensina.

Este fármaco reduz de forma potente o tônus simpático e a fibrose miocárdica. Atualmente, sua indicação ocorre para pacientes estabilizados que permanecem sintomáticos com a terapia médica ideal. Um ponto crítico de segurança é a obrigatoriedade de um período de "washout" (limpeza) de 36 horas após a suspensão do inibidor da ECA antes de iniciar o sacubitril/valsartana, visando mitigar o risco de angioedema. Devido à sua potência, pode causar hipotensão inicial, o que geralmente se resolve com o ajuste de outros vasodilatadores ou redução temporária da dose inicial.

6.3 Recursos medicamentosos adjuvantes e de segunda escolha

Para pacientes que não toleram a terapia de primeira linha ou que necessitam de controle sintomático adicional, a terapêutica médica dispõe de outras opções fundamentais.

- **Diuréticos de Alça:** Utilizados pela maioria dos pacientes para o controle da congestão sistêmica, devem ser associados aos bloqueadores neuro-hormonais sempre que houver sobrecarga hídrica. O uso sinérgico com tiazídicos pode ser tentado em casos de edema periférico resistente, exigindo monitoramento rigoroso da função renal.
- **Ivabradina:** Com ação específica no nódulo sinusal, reduz a frequência cardíaca sem afetar a contratilidade ou a pressão arterial. É indicada como complemento quando a FEVE é < 35% e a frequência cardíaca permanece ≥ 77 bpm em ritmo sinusal.
- **Digoxina:** Atua como um inotrópico positivo fraco e aumenta o tônus vagal, sendo útil na redução de hospitalizações e no controle da frequência cardíaca na fibrilação atrial associada. Exige vigilância quanto à toxicidade, cujos sintomas incluem náuseas e sonolência.

6.3.1 Hidralazina e dinitrato de isossorbida

A combinação farmacológica composta pela hidralazina e pelo dinitrato de isossorbida representa uma alternativa terapêutica importante para perfis específicos de pacientes. A hidralazina, quando administrada em doses elevadas, atua primordialmente como um potente vasodilatador arterial. Por outro lado, o dinitrato de isossorbida exerce uma função predominantemente venodilatadora. Esta associação sinérgica pode ser empregada em conjunto com betabloqueadores em situações clínicas onde o paciente apresenta intolerância aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou aos antagonistas dos receptores da angiotensina (BRAs).

6.3.2 Terapia com dispositivos implantáveis

A evolução tecnológica permitiu a integração de dispositivos eletrônicos como parte essencial do manejo da insuficiência cardíaca crônica. O cardioversor desfibrilador implantável (CDI) deve ser criteriosamente considerado tanto para a prevenção primária quanto secundária de arritmias ventriculares potencialmente fatais. Sua indicação formal ocorre quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) se mantém em 35% ou menos, visando a redução do risco de morte súbita e da mortalidade por todas as causas.

Este dispositivo pode ser implantado de forma isolada ou em combinação com a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), também conhecida como estimulação biventricular. A TRC é recomendada quando a duração do complexo QRS no eletrocardiograma (ECG) é igual ou superior a 130 milissegundos, apresentando uma morfologia característica de bloqueio de ramo esquerdo. A aplicação desta

tecnologia demonstra resultados robustos na redução da mortalidade, na diminuição das internações hospitalares e na melhora significativa dos sintomas relatados pelos pacientes.

6.4 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp)

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) constitui um desafio clínico distinto da ICFeR. Comparativamente, os pacientes que apresentam este fenótipo tendem a possuir idade mais avançada e são majoritariamente do sexo feminino. Além disso, há uma prevalência elevada de comorbidades associadas, tais como hipertensão arterial, fibrilação atrial, diabetes mellitus e obesidade. O mecanismo fisiopatológico subjacente é complexo, envolvendo provavelmente uma interação entre o aumento da rigidez miocárdica, processos anormais de relaxamento ventricular e o incremento da rigidez arterial.

Diferente do cenário da ICFeR, nenhum medicamento demonstrou de forma inequívoca a capacidade de melhorar a sobrevida global nesta população. Contudo, evidências recentes sugerem que o uso de antagonistas da aldosterona pode melhorar os resultados clínicos em determinados subconjuntos de pacientes. A combinação de sacubitril com valsartana também foi avaliada, apresentando benefícios em estudos de fase II.

O manejo terapêutico deve ser cauteloso, especialmente no uso de diuréticos, evitando-se a diurese excessiva. O foco estratégico do tratamento reside no controle rigoroso das condições concomitantes, com ênfase na hipertensão. A fibrilação atrial deve ser conduzida conforme as diretrizes vigentes, priorizando o controle da frequência e a anticoagulação, reservando-se o controle do ritmo para sintomas persistentes. Adicionalmente, devem ser abordadas a isquemia miocárdica, a obesidade e a anemia, enquanto o treinamento físico é incentivado para o aprimoramento da qualidade de vida.

7. CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO E TRANSIÇÃO DO TRATAMENTO

É comum observar melhoras expressivas nos sintomas após o início da terapia medicamentosa otimizada, levando muitos pacientes a um estado de aparente normalidade clínica. Em alguns casos, a FEVE pode inclusive retornar a níveis normais ou próximos do normal. Entretanto, é fundamental ressaltar que os medicamentos que conferem benefício comprovado de sobrevida, como os inibidores da ECA e os betabloqueadores, não devem ser interrompidos, sob o risco de recorrência da IC. Em contrapartida, fármacos como diuréticos e a digoxina (em pacientes com ritmo sinusal) podem ter suas doses reduzidas ou serem suspensos caso a estabilidade clínica se mantenha.

Quando os objetivos do tratamento são redirecionados para o controle de sintomas e cuidados paliativos, as terapias que melhoram a sintomatologia devem ser mantidas sempre que possível. Ajustes de dose podem ser necessários diante de quadros de hipotensão, disfunção renal ou distúrbios eletrolíticos. Medicamentos

como estatinas e a própria digoxina (se não houver fibrilação atrial) podem ser descontinuados. A desativação do CDI deve ser uma decisão compartilhada entre o especialista, o paciente em fase terminal e sua família, baseada em uma decisão informada de fim de vida. Em síntese, embora as terapias farmacológicas e intervencionistas reduzam os sintomas e melhorem a qualidade de vida, a prevenção da progressão da doença e a redução da carga financeira ainda demandam investigação contínua.

8. FARMACOVIGILÂNCIA: MEDICAMENTOS E SUBSTÂNCIAS A EVITAR

A segurança do paciente com IC depende também do reconhecimento de substâncias que podem exacerbar a síndrome. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores seletivos da COX-2, devem ser rigorosamente evitados, pois promovem a retenção de sódio e água, além de comprometerem a função renal. Os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem, são contraindicados na ICFe devido ao seu efeito inotrópico negativo.

Medicamentos antiarrítmicos (exceto amiodarona e betabloqueadores) e antidepressivos tricíclicos possuem potencial pró-arrítmico perigoso. Corticosteroides podem levar à retenção hídrica, enquanto a pioglitazona e certos inibidores da DPP-4 elevam o risco de descompensação. Interações com diuréticos não poupadores de potássio podem precipitar a toxicidade da digoxina, a qual também pode ter seus níveis séricos elevados pela amiodarona ou espironolactona. Por fim, terapias complementares como erva-de-são-joão e o consumo de suco de toranja devem ser evitados devido a potenciais interações farmacológicas.

9. TRATAMENTOS EM POTENCIAL E INOVAÇÃO BIOTECNOLÓGICA

O campo da pesquisa cardiovascular busca incessantemente novas fronteiras para o reparo miocárdico.

9.1 Células-tronco e regeneração miocárdica

O uso de células-tronco visa estimular a cicatrização do músculo cardíaco lesionado. Diferentes linhagens, como células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), embrionárias (ESCs) e células miogênicas do músculo esquelético, têm sido extensivamente estudadas. As iPSCs e ESCs destacam-se pela capacidade de autorrenovação e diferenciação em cardiomiócitos funcionais. Estudos em modelos animais demonstraram que o transplante dessas células pode melhorar a função cardíaca através de contribuições contráteis e efeitos tróficos, impedindo a dilatação ventricular e promovendo o acoplamento elétrico com o tecido nativo. Relatos clínicos iniciais já apontam para a viabilidade deste tratamento em humanos com IC isquêmica grave. Além disso, as células miogênicas esqueléticas

demonstram potencial para reduzir a fibrose intersticial e melhorar a capacidade regenerativa do coração comprometido.

9.2 Exossomos como mediadores de mensagens celulares

Os exossomos são nanovesículas que transportam biomoléculas essenciais, como lipídios e proteínas, desempenhando um papel crucial na comunicação intercelular. No sistema cardiovascular, modulam as funções de cardiomiócitos e fibroblastos. Verificou-se que as células-tronco exercem muitos de seus efeitos terapêuticos por meio dessas vesículas, protegendo o coração contra a apoptose, inflamação e fibrose. Devido ao seu tamanho nanométrico e membrana protetora, os exossomos possuem uma meia-vida circulante prolongada, podendo ser utilizados como veículos de liberação precisa de fármacos diretamente no miocárdio lesionado.

9.3 Engenharia de tecidos e biomateriais

Estratégias de engenharia de tecidos exploram a criação de estruturas funcionais *in vitro* para mitigar a escassez de doadores. Os remendos ou "patches" cardíacos de biomateriais visam substituir o miocárdio danificado, apresentando resultados promissores em modelos experimentais. Andaimos injetáveis através de cateteres também são pesquisados para promover a regeneração endógena e fornecer agentes terapêuticos como genes e fatores de crescimento. A bioimpressão 3D surge como uma técnica revolucionária, permitindo a fabricação de estruturas complexas como válvulas cardíacas e modelos ventriculares em escala neonatal.

9.4 Nanotecnologia e nanomedicina

A nanotecnologia aplica propriedades atômicas e moleculares para o diagnóstico e tratamento de precisão na cardiologia. Nanopartículas podem ser projetadas para identificar biomarcadores da IC em estágios iniciais com altíssima sensibilidade. Além disso, facilitam o transporte eficiente de moléculas terapêuticas e genes para tecidos doentes sem afetar células saudáveis. Experimentos demonstraram a viabilidade da transferência de genes via nanotecnologia para restaurar a expressão de proteínas como a S100A1, revertendo a disfunção contrátil em corações em falência.

REFERÊNCIAS

1. Mele D, Nardoza M, Ferrari R. Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage? *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):427–430.
2. Heidenreich PA, et al. 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(18):e895–e1032.

3. Becher PM, et al. An update on global epidemiology in heart failure. *Eur Heart J*. 2022;43(32):3005–3007.
4. Seferovic PM, et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):906–914.
5. Cook C, et al. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):368–376.
6. Savarese G, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2022;118:3272.
7. Hamo CE, et al. Heart failure risk associated with severity of modifiable heart failure risk factors: the aric study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(4):e021583.
8. Johansson I, et al. Health-related quality of life and mortality in heart failure: the global congestive heart failure study of 23.000 patients from 40 countries. *Circulation*. 2021;143(22):2129–2142.
9. Yandrapalli S, et al. Sex differences in heart failure hospitalization risk following acute myocardial infarction. *Heart*. 2021;107(20):1657–1663.
10. Dokainish H, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the international congestive heart failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(7):e665–e672.
11. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1–20.
12. Kameda K, et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease possible role for left ventricular remodelling. *Eur Heart J*. 2003;24(24):2180–2185.
13. Aimo A, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(5):494–510.
14. Burgoyne JR, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ Res*. 2012;111(8):1091–106.
15. Chen CA, et al. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function. *Nature*. 2010;468(7327):1115–1118.
16. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–1788.
17. Vos T, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163–2196.
18. Mebazaa A, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure

Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine—short version. *Eur Heart J*. 2015;36:1958–1966.

19. Ambrosy AP, 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;63:1123–1133.

20. Hamo CE, et al. A critical appraisal of short-term endpoints in acute heart failure clinical trials. *J Card Fail*. 2018;24:783–792.

21. Fudim M, et al. Aetiology, timing and clinical predictors of early vs. late readmission following index hospitalization for acute heart failure: insights from ASCEND–HF. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:304–314.

22. Giamouzis G. et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail*. 2011;17:54–75.

23. Sokoreli I. et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA–HF study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:689–696.

24. Dokainish H et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e665–e672.

25. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168:1186–1194.

26. Damasceno A, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med*. 2012;172:1386–1394.

27. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60:49–54.

28. Bocchi EA. et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1:115–124.

29. Doval HC. et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet*. 1994;344:493–498.

30. Zühlke L, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low and middle-income countries: two-year follow-up of the global rheumatic heart disease registry (the REMEDY Study). *Circulation*. 2016;134:1456–1466.

31. Sliwa K, et al. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the Heart of Soweto study. *Eur Heart J*. 2010;31:719–727.
32. Bauersachs J. et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:827–843.
33. Abraham WT, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:347–356.
34. Sliwa K, et al. Readmission and death after an acute heart failure event: predictors and outcomes in sub-Saharan Africa: results from the THESUS-HF registry. *Eur Heart J*. 2013;34: 3151–3159.
35. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18:G11–G18.
36. Austin J, Williams R, Ross L, Moseley L, Hutchison S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:411–417.
37. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.
38. Teerlink JR, et al. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1444–1455.
39. Packer M, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:1956–1964.
40. Voors AA, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:163–171.
41. Deniau B, et al. Circulating dipeptidyl peptidase 3 is a myocardial depressant factor: dipeptidyl peptidase 3 inhibition rapidly and sustainably improves haemodynamics. *Eur J Heart Fail*. 2019;14,e0220866.
42. Takagi K, et al. Circulating dipeptidyl peptidase 3 and alteration in haemodynamics in cardiogenic shock: results from the OptimaCC trial. *Eur J Heart Fail*. 2019.
43. Troughton R, Felker GM, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J*. 2014;35:16–24.
44. Demissei BG et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1001–1010.

45. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000;355:1575–1581.
46. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110:2618–2626.
47. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667–1675.
48. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.
49. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
50. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349–1355.
51. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–2199.
52. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-2007.
53. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–225.
54. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J*. 2013;34:2795–2807.
55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.
56. Zannad F, McMurray JJ, Krum H; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.

57. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez FA, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321.
58. 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;371:993–1004.
59. Ponikowski P. et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
60. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*. 2006;27:2387–2393.
61. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–885.
62. Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A, Vaduganathan M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS, et al. The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure: reconsidering an old drug to reduce hospital admissions. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1823–1832.
63. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–533.
64. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289:871–878.
65. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. 2016;39:18–20.
66. Nanayakkara S, Kaye DM. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review. *Clin Ther*. 2015;37:2186–2198.
67. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131:34–42.
68. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387–1395.
69. Hopper I, Samuel R, Hayward C, Tonkin A, Krum H. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? Systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2014;20:522–532.

70. Alhammed NJ, O'Donnell M, O'Donnell D, Mariani JA, Gould PA, McGavigan AD, et al. Cardiac implantable electronic devices and end-of-life care: an Australian perspective. *Heart Lung Circ.* 2016;25:814–819.
71. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e32–69.
72. Rikhtegar R, et al. Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:304–313.
73. Zimmermann W-H, et al. Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. *Nat Med.* 2006;12(4):452–458.
74. Menasche P, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. *Eur Heart J.* 2015;36(30):2011–2017.
75. Yoshida Y, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells 10 years later: For cardiac applications. *Circ Res.* 2017;120(12):1958–1968.
76. Hagege AA, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. *Circulation.* 2006;114(1):1108–1113.
77. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem.* 2019;88:487–514.
78. Ibrahim A, Marban E. Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:67–83.
79. Jung JH, Fu X, Yang PC. Exosomes generated from iPSC -derivatives: new direction for stem cell therapy in human heart diseases. *Circ Res.* 2017;120(2):407–417.
80. Gao L, et al. Exosomes secreted by hiPSC-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. *Sci Trans Med.* 2020.
81. de Abreu RC, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):685–697.
82. Sahoo S, Kariya T, Ishikawa K. Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(6):389–399.
83. Wan Z, et al. Mononuclear phagocyte system blockade improves therapeutic exosome delivery to the myocardium. *Theranostics.* 2020;10(1):218–30.
84. Shafiee A, Atala A. Tissue engineering: toward a new era of medicine. *Annu Rev Med.* 2017;68:29–40.
85. Querdel E, et al. Human engineered heart tissue patches remuscularize the injured heart in a dose-dependent manner. *Circulation.* 2021;143(20):1991–2006.
86. Radisic M, Christman KL. Materials science and tissue engineering: repairing the heart. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):884–98.

87. Lee A, et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. *Science*. 2019;365(6452):482–487.
88. Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. Nanomedicine. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2434–2443.
89. Hajjipour MJ, et al. Nanoscale technologies for prevention and treatment of heart failure: challenges and opportunities. *Chem Rev*. 2019;119(21):11352–11390.
90. Aslan K, Grell TA. Rapid and sensitive detection of troponin I in human whole blood samples by using silver nanoparticle films and microwave heating. *Clin Chem*. 2011;57(5):746–752.
91. Most P, et al. Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium. *J Clin Investig*. 2004;114(11):1550–1563.
92. Ruiz-Esparza GU, et al. A specifically designed nanoconstruct associates, internalizes, traffics in cardiovascular cells, and accumulates in failing myocardium: a new strategy for heart failure diagnostics and therapeutics. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(2):169–178.