

CAPÍTULO 8

ARTIGO DE REVISÃO

ESTRATÉGIAS DE PERSONALIZAÇÃO NA TERAPIA MEDICAMENTOSA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Autor Principal

Eleonora Peixoto de Britto

Coautores

Adriano Costa Alves Gama

Fernanda Faria Poiani Grossi Rocha

Maximiliano Ludemann

Fabio Luis Grion

Maicon Dionatan Lima Teles

Moises Santos de Sousa

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é compreendida como uma condição clínica de caráter crônico e progressivo que exerce um impacto profundo sobre milhões de indivíduos em escala global. Devido à sua natureza intrinsecamente complexa e à elevada taxa de morbimortalidade associada, a síndrome configura-se como um dos maiores desafios para a prática médica contemporânea. No cerne do manejo terapêutico eficaz, a otimização da farmacoterapia destaca-se como um dos pilares fundamentais, possuindo o objetivo precípua de elevar a qualidade de vida dos pacientes, reduzir de forma drástica as hospitalizações recorrentes e promover o aumento da sobrevida. O arsenal farmacológico moderno é estruturado a partir do uso estratégico de agentes bloqueadores de sistemas neuro-humorais, incluindo os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAs, BRAs e os inovadores inibidores da neprilisina), além de betabloqueadores, antagonistas de receptores mineralocorticoides e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2). A efetividade deste tratamento depende de ajustes individualizados que considerem o perfil clínico único de cada paciente, levando em conta variáveis como a senescência, a função renal, a tolerância biológica e a presença de comorbidades. Evidências científicas demonstram que existem disparidades significativas na resposta aos fármacos baseadas no sexo, o que influencia tanto a eficácia clínica quanto a incidência de reações adversas. Outro desafio proeminente no cotidiano do manejo da IC é a polifarmácia, que exige vigilância constante para evitar interações medicamentosas deletérias e assegurar a adesão ao regime terapêutico. No horizonte da inovação, estratégias como a farmacogenômica e a inteligência artificial estão sendo exploradas para refinar a personalização do cuidado através da identificação de biomarcadores. A implementação de protocolos baseados em evidências atualizadas e a educação contínua do paciente, amparada por equipes multidisciplinares, são essenciais para transformar o prognóstico e reduzir a carga sistêmica desta enfermidade.

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

1. INTRODUÇÃO: O DESAFIO DA IMPLEMENTAÇÃO DAS DIRETRIZES E O PAPEL DO ENGAJAMENTO DIGITAL

A insuficiência cardíaca (IC) é hoje a principal causa de uma carga de morbidade severa, afetando aproximadamente 6 milhões de adultos apenas nos Estados Unidos. Nos casos classificados como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), estimativas robustas indicam que a implementação ideal da terapia médica orientada por diretrizes (GDMT) é capaz de reduzir as taxas de mortalidade em mais de 70%, além de proporcionar uma melhora expressiva na qualidade de vida relacionada à saúde. Entretanto, observa-se que a GDMT ainda é drasticamente subutilizada no cenário clínico real, o que reforça a urgência na identificação de estratégias que facilitem e acelerem sua implementação.

Historicamente, muitos programas de monitoramento remoto voltados para a IC têm concentrado seus esforços no gerenciamento de aspectos do estilo de vida, no rastreamento de sinais precoces de descompensação e no ajuste do regime diurético, em vez de focar primordialmente na otimização e titulação dos medicamentos da GDMT. Como consequência, o impacto desses programas nos resultados clínicos finais tem sido considerado inconsistente em diversas análises. Dado o benefício clínico irrefutável da GDMT, acredita-se que o direcionamento de intervenções de saúde digital para a otimização da dosagem de medicamentos possa ser a chave para melhorar os desfechos. Esforços prévios para elevar as taxas de implementação da terapia médica têm se concentrado em processos clínicos ou do próprio sistema de saúde, tais como sistemas eletrônicos de suporte à decisão para encorajar médicos a titularem fármacos, protocolos de titulação geridos por farmacêuticos clínicos ou enfermeiros especializados, além de intervenções baseadas em auditoria e feedback no ambiente ambulatorial. Embora esses procedimentos tenham demonstrado eficácia em contextos controlados, a magnitude da melhoria global no início e na otimização da GDMT tem sido considerada modesta.

Para que o gerenciamento da IC seja bem-sucedido, os pacientes precisam assumir um papel ativo, o que inclui comparecer regularmente a consultas clínicas, gerenciar e tomar uma série complexa de medicamentos, monitorar diariamente o peso e sinais vitais, realizar ajustes profundos no estilo de vida, gerenciar o estresse inerente à doença crônica e participar de programas de reabilitação cardíaca. No entanto, ainda existe uma lacuna de pesquisa sobre a importância de aprimorar especificamente o envolvimento do paciente com o objetivo direto de otimizar o uso da GDMT. No estudo EPIC-HF (*Electronically Delivered, Patient-Activation Tool for Intensification of Medications for Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*), randomizou-se 306 pacientes ambulatoriais para tratamento usual ou para receberem ferramentas digitais de ativação, incluindo um vídeo educativo sobre a importância da GDMT e uma lista de metas terapêuticas. Os resultados foram notáveis: observou-se um aumento de quase 20% no início ou intensificação

da GDMT entre o grupo que recebeu a ativação digital em apenas 30 dias, o que indica que elevar o conhecimento e a motivação do paciente pode impactar substancialmente as taxas de sucesso do tratamento.

O envolvimento do paciente torna-se, portanto, um componente essencial para programas virtuais de IC desenhados para otimizar a terapia medicamentosa. A saúde digital possui o potencial de expandir o alcance desses programas e focar na ativação do indivíduo para que ele defenda o seu próprio cuidado ideal. Com base em achados de painéis que envolveram pacientes, cuidadores e clínicos de redes de pesquisa da *American Heart Association*, é possível identificar as barreiras predominantes no tratamento ambulatorial e explorar abordagens digitais capazes de aprimorar os cuidados e os resultados em longo prazo.

2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: PILARES E MECANISMOS

De modo geral, o tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca é estruturado sobre dois eixos estratégicos principais: o manejo contínuo para a melhora da sobrevida e a medicação voltada para o alívio imediato dos sintomas congestivos. No eixo do manejo de longo prazo, encontram-se classes fundamentais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores, antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM), os inibidores do receptor da angiotensina-nepilislina (ARNI), os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) e a ivabradina. Para o alívio sintomático, utiliza-se primordialmente diuréticos, nitratos e a digoxina. Com exceção dos diuréticos de alça e da digoxina, todas essas opções de tratamento demonstraram, em ensaios clínicos randomizados de larga escala, a capacidade de mitigar sintomas, reduzir hospitalizações e prolongar a sobrevida. A seleção precisa do esquema terapêutico deve basear-se no fenótipo da IC e nas particularidades individuais do paciente.

2.1 Mecanismos de ação detalhados da terapia clássica

A compreensão fisiológica do funcionamento dos medicamentos é vital para a otimização clínica.

- **Betabloqueadores e a modulação adrenérgica:** Estes fármacos exercem sua ação ao se ligarem aos receptores adrenérgicos β . Os receptores β_1 localizam-se primordialmente no tecido cardíaco e nos rins; os receptores β_2 situam-se na vasculatura, pulmões, trato gastrointestinal, fígado, útero e músculo esquelético; enquanto os receptores β_3 encontram-se nos adipócitos. Ao se ligarem aos receptores β_1 , os betabloqueadores neutralizam as ações tóxicas das catecolaminas — noradrenalina e adrenalina — que estão cronicamente elevadas na insuficiência cardíaca. Como resultado direto desta inibição, observa-se uma redução da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica, o que leva à diminuição

do débito cardíaco excessivo e da pressão arterial sistêmica. A redução da frequência cardíaca é particularmente benéfica ao oferecer um tempo maior para o enchimento diastólico ventricular, sem que haja uma diminuição do volume sistólico efetivo. No rins, os betabloqueadores cardiosseletivos (β 1-seletivos) também inibem a secreção de renina no aparelho justaglomerular, o que reduz a gravidade da vasoconstrição mediada pela angiotensina II e a expansão de volume induzida pela aldosterona. As classes de betabloqueadores incluem os não cardiosseletivos (como propranolol e carvedilol) e os cardiosseletivos (como atenolol, metoprolol e bisoprolol). Alguns agentes apresentam propriedades vasodilatadoras intrínsecas, como o nebivolol, que estimula a liberação de óxido nítrico endotelial, e o carvedilol, que bloqueia adicionalmente os receptores α 1. Esta função vasodilatadora é altamente benéfica, pois reduz a resistência vascular periférica, otimizando o volume sistólico e a função do ventrículo esquerdo.

- **Bloqueio do sistema renina-angiotensina (IECA e BRAs):** Os inibidores da ECA atuam inibindo seletivamente a enzima conversora, o que acarreta na diminuição da produção de angiotensina II. Este bloqueio mitiga efeitos deletérios como a vasoconstrição potente, a liberação de hormônios antidiuréticos e a secreção excessiva de aldosterona. Além disso, os IECAs elevam as concentrações do peptídeo vasoativo bradicinina, que é um potente vasodilatador endógeno. Essa redução da resistência periférica total (arterial e venosa) diminui a pós-carga ventricular, aumentando o débito cardíaco e reduzindo as pressões de enchimento biventriculares, o que melhora significativamente a congestão pulmonar e sistêmica. Por outro lado, os BRAs atuam na mesma via ao se ligarem competitivamente aos receptores AT1 no músculo liso vascular e tecido cardíaco, bloqueando as ações danosas da angiotensina II e prevenindo danos estruturais à vasculatura, coração e rins.
- **Antagonistas da aldosterona (ARMs):** Em muitos pacientes, os IECAs e BRAs falham em suprimir completamente a formação excessiva de aldosterona. Os ARMs funcionam bloqueando a ligação da aldosterona ao seu receptor mineralocorticoide, o que reduz de forma competitiva a reabsorção inadequada de sódio e água, impedindo também a excreção excessiva de potássio, exercendo assim efeitos cardioprotetores robustos.
- **Diuréticos de alça e gestão de fluidos:** Estes agentes atuam inibindo o cotransportador luminal de sódio-cloreto-potássio no ramo ascendente da alça de Henle, local onde ocorre uma fração massiva da reabsorção renal de sódio. Ao impedir essa reabsorção, facilitam a excreção rápida de sódio acompanhada de água, o que reduz o volume plasmático circulante, diminui a pré-carga e a demanda miocárdica de oxigênio. Atualmente, são a ferramenta principal para o alívio imediato da congestão pulmonar e dos edemas periféricos.

2.2 Novas abordagens no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca

Nas últimas décadas, a cardiologia clínica vivenciou uma mudança de paradigma sem precedentes com a introdução de novas classes de medicamentos que não apenas tratam os sintomas, mas modificam estruturalmente o curso da insuficiência cardíaca. Estes fármacos surgiram como resposta à necessidade de superar os limites da terapia tripla clássica, demonstrando benefícios robustos em termos de sobrevida e redução de morbidade, embora sua implementação em larga escala ainda enfrente barreiras de subutilização.

2.2.1 Sacubitril/Valsartana: o pioneirismo da inibição dual (ARNI)

A combinação de sacubitril com valsartana inaugurou a classe dos inibidores do receptor de angiotensina–neprilisina (ARNI), representando um avanço tecnológico na modulação neuro-humoral. O mecanismo de ação é sofisticado por atuar simultaneamente em dois sistemas contrarreguladores: o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema endopeptidase neutro. Enquanto a valsartana bloqueia os receptores AT1, neutralizando a vasoconstrição e a fibrose, o sacubitril exerce a inibição da enzima neprilisina. Esta enzima é responsável pela degradação de diversos peptídeos vasoativos vitais, incluindo o peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético tipo B (BNP), a bradicinina e a adrenomedulina. Ao inibir a neprilisina, o fármaco aumenta a biodisponibilidade destes peptídeos, o que resulta em potente vasodilatação, natriurese facilitada e redução do tônus simpático.

A superioridade desta terapia foi confirmada pelo ensaio PARADIGM-HF, um dos marcos da medicina baseada em evidências. Envolvendo mais de 8.400 pacientes com ICFe (FEVE \leq 40%), o estudo comparou o padrão-ouro da época, o enalapril, com o sacubitril/valsartana. Os resultados foram tão impactantes que o estudo foi interrompido precocemente: observou-se uma redução de 20% no risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC e uma diminuição de 16% na mortalidade por qualquer causa no grupo ARNI. Além da sobrevivência, a combinação demonstrou melhorar a função diastólica, reduzir a incidência de arritmias ventriculares e promover o remodelamento reverso, revertendo danos estruturais ao miocárdio. Em diretrizes atuais, o ARNI é recomendado para substituir o IECA em pacientes sintomáticos, exigindo-se, contudo, um período de "washout" de 36 horas para mitigar o risco de angioedema.

2.2.2 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i)

Originalmente desenvolvidos para o controle da glicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), os inibidores de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina e ertugliflozina) revelaram-se agentes cardioprotetores de primeira ordem. Eles atuam inibindo a reabsorção de glicose no túbulo proximal do rim, o que provoca glicosúria e reduz os níveis de glicose plasmática. No entanto, seus benefícios na insuficiência cardíaca transcendem o controle metabólico direto.

Os ensaios clínicos pivotais DAPA-HF e EMPEROR-Reduced forneceram evidências definitivas para a ICFEr. No estudo DAPA-HF, a dapagliflozina reduziu a morte cardiovascular e o agravamento da IC em 26%, independentemente da presença de diabetes, com benefícios observados logo após o início da terapia. De forma análoga, o estudo EMPEROR-Reduced demonstrou que a empagliflozina reduziu em 25% o risco de morte cardiovascular ou hospitalização, além de retardar o declínio da taxa de filtração glomerular renal. Mais recentemente, o estudo EMPEROR-Preserved preencheu uma lacuna histórica ao demonstrar que a empagliflozina reduz o risco de hospitalização em pacientes com ICFEp (frações de ejeção preservadas), fenótipo para o qual os medicamentos convencionais falharam em demonstrar benefícios consistentes.

3. ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO E PERSONALIZAÇÃO CLÍNICA

A complexidade da síndrome de insuficiência cardíaca exige que as estratégias de tratamento sejam rigorosamente adaptadas ao perfil clínico e hemodinâmico do paciente. Para os casos de fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE \geq 40%), a terapia de primeira linha fundamenta-se no uso de diuréticos para o manejo da congestão, enquanto IECAs, betabloqueadores e ARMs são considerados opções secundárias. O sucesso terapêutico nesses perfis depende significativamente do controle rigoroso de comorbidades como hipertensão, obesidade e diabetes.

3.1 Manejo da fibrilação atrial e congestão

A fibrilação atrial é uma comorbidade frequente que agrava o prognóstico. Nestes pacientes, a anticoagulação é mandatória para prevenir eventos tromboembólicos. O controle da frequência cardíaca deve ser otimizado entre 60 e 100 bpm, utilizando-se digoxina ou betabloqueadores. Em situações de falha terapêutica ou sintomas persistentes, procedimentos intervencionistas como a ablação do nó AV com implante de ressincronizador (CRT-D) podem ser necessários.

3.2 Protocolos de Titulação na ICFEr

O manejo da ICFEr exige a introdução precoce de agentes modificadores da doença. Recomenda-se iniciar um IECA (ou ARNI) e um betabloqueador, com titulação gradual das doses a cada duas semanas até atingir a dose máxima tolerada. Em pacientes descompensados, deve-se ter cautela extrema: os betabloqueadores não devem ser iniciados na fase aguda, pois podem agravar sintomas de fadiga e dispneia. A terapia quádrupla (ARNI + betabloqueador + ARM + SGLT2i) consolidou-se como uma nova referência, devendo ser implementada rapidamente na ausência de contraindicações.

4. PARTICULARIDADES DO PACIENTE: O IMPACTO DA IDADE E DO SEXO

4.1 Alterações fisiológicas e estruturais no idoso

O envelhecimento cardiovascular impõe desafios únicos ao tratamento. Observa-se uma redução na densidade e sensibilidade dos receptores beta-adrenérgicos, o que compromete a capacidade do coração senescente de responder ao estresse. A contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca máxima diminuem de forma linear com a idade. O enchimento diastólico torna-se dependente de um relaxamento ativo mais lento, e a deposição intersticial de colágeno e amiloide aumenta a rigidez miocárdica e vascular. Essa perda de complacência arterial eleva a pós-carga, predispondo o idoso à hipertensão sistólica isolada e à exacerbação da IC frente a desequilíbrios hídricos ou eletrolíticos causados por diuréticos.

4.2 Diferenças de sexo no perfil da doença

Epidemiologicamente, mulheres apresentam maior prevalência de IC FEp, frequentemente associada à hipertensão e disfunção diastólica, enquanto homens desenvolvem mais IC FEr isquêmica. A cardioproteção feminina parece estar vinculada ao estrogênio (17β -estradiol), que modula vias antiapoptóticas e protege contra insultos citotóxicos. No tratamento, os IECAs apresentam efeitos mais pronunciados em homens, ao passo que as mulheres sofrem mais com efeitos colaterais como a tosse, levando a taxas mais altas de descontinuação. A digoxina também apresenta riscos distintos: em mulheres, concentrações plasmáticas elevadas foram correlacionadas a um aumento na mortalidade, um efeito que exige monitoramento cuidadoso dos níveis séricos.

5. PARTICULARIDADES DO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: DESAFIOS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS

O manejo terapêutico da insuficiência cardíaca (IC) não se restringe à escolha do fármaco ideal; ele exige uma compreensão profunda de como a falência do sistema cardiovascular altera a própria biologia do paciente e a forma como o organismo processa as substâncias químicas. As alterações fisiopatológicas sistêmicas impostas pela IC criam um ambiente dinâmico que modifica as propriedades farmacocinéticas (o que o corpo faz com o fármaco) e farmacodinâmicas (o que o fármaco faz com o corpo), tornando o ajuste de doses uma tarefa de extrema precisão clínica.

5.1 Considerações farmacocinéticas e suas consequências clínicas

A farmacocinética em pacientes com insuficiência cardíaca é profundamente afetada pela redução do débito cardíaco e pela redistribuição do fluxo sanguíneo. O primeiro ponto de impacto ocorre no sistema gastrointestinal. A redução do fluxo sanguíneo para o trato digestivo provoca uma diminuição na absorção de diversos medicamentos administrados por via oral. Em pacientes que apresentam quadros de congestão venosa, o edema na mucosa intestinal atua como uma barreira física

adicional, prejudicando o transporte de fármacos com baixa permeabilidade tecidual. Além disso, a hipoperfusão crônica da parede intestinal pode, ao longo do tempo, desencadear processos de inflamação enteral crônica e desnutrição, alterando ainda mais o perfil absorptivo. Curiosamente, em alguns estágios da IC, o aumento da permeabilidade intestinal pode facilitar a transferência indesejada de certas substâncias para a circulação portal, alterando a biodisponibilidade esperada.

A fase de distribuição dos medicamentos também sofre modificações críticas. A redução da perfusão sanguínea tanto em órgãos centrais quanto periféricos leva a uma distribuição irregular das substâncias nos tecidos. As flutuações na carga hídrica corporal total, comuns em pacientes que oscilam entre estados de congestão e euvolemia, afetam diretamente o volume de distribuição, especialmente para fármacos hidrossolúveis. Outro aspecto vital é a ligação às proteínas plasmáticas. Após eventos agudos como o infarto do miocárdio, o fígado aumenta a produção de α 1-glicoproteínas ácidas em resposta à necrose tecidual e à inflamação sistêmica, o que altera a fração livre de diversos medicamentos. Em pacientes que evoluem para caquexia cardíaca, a redução dos níveis de albumina plasmática pode elevar perigosamente a fração livre de fármacos, aumentando o risco de toxicidade.

No que tange ao metabolismo e à eliminação, a IC impõe desafios significativos aos sistemas hepático e renal. A redução do fluxo sanguíneo para estes órgãos retarda a depuração dos fármacos e de seus metabólitos ativos. No fígado, a congestão venosa passiva e a hipóxia central podem levar à hepatocitólise, manifestada pelo aumento das transaminases e pela redução drástica da atividade das enzimas microsossomais do complexo citocromo P450. Na prática clínica, observou-se que a ação de medicamentos como captopril, enalapril, perindopril, carvedilol e furosemida pode ser significativamente aumentada em pacientes com IC descompensada devido a estas alterações cinéticas. Como a maioria dos ensaios clínicos pivotais frequentemente exclui pacientes com disfunção renal ou hepática grave, os parâmetros exatos de farmacocinética nestes perfis ainda carecem de estudos definitivos, reforçando a necessidade de uma titulação progressiva e monitoramento constante da segurança.

5.2 Considerações farmacodinâmicas e mecanismos de adaptação

A farmacodinâmica na insuficiência cardíaca é modulada pelos mecanismos compensatórios neuro-hormonais ativados pelo organismo para tentar manter a homeostase pressórica. A ativação persistente do sistema renina-angiotensina e do sistema nervoso simpático altera a sensibilidade dos receptores celulares e a reatividade dos barorreceptores. A hiperatividade simpática crônica promove uma "down-regulation" (dessensibilização) dos receptores beta-adrenérgicos no miocárdio, o que pode atenuar a resposta esperada a determinados agentes farmacológicos. Além disso, o aumento da resistência vascular periférica e as alterações na perfusão das vísceras esplâncnicas para priorizar o fluxo para o

cérebro e o coração resultam em hipoperfusão renal e hepática persistente, realimentando o ciclo de alterações farmacodinâmicas.

5.3 Manejo da insuficiência cardíaca na síndrome cardiorenal

A síndrome cardiorenal representa o ápice da interdependência fisiológica entre o coração e os rins, onde a falência aguda ou crônica de um destes órgãos precipita inevitavelmente a disfunção do outro. Esta síndrome é caracterizada por uma complexa rede de interferências hemodinâmicas, produção de citocinas inflamatórias, perturbações bioquímicas e alterações estruturais mútuas. O processo inicia-se frequentemente com a queda do débito cardíaco, que induz a ativação do sistema nervoso simpático como mecanismo compensatório. Esta ativação estimula a liberação de renina pelos rins, mobilizando o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

A redução da perfusão renal resultante da falha cardíaca ocasiona lesões no parênquima renal, marcando o início da síndrome. A ativação do SRAA promove a retenção de sódio e água através da secreção de aldosterona e do hormônio antidiurético (ADH), elevando a pressão arterial média e a pré-carga. Contudo, este aumento da pré-carga e a vasoconstrição sistêmica acabam por diminuir ainda mais o débito cardíaco e a perfusão renal, criando um círculo vicioso de deterioração. A doença renal crônica (DRC) agrava este quadro ao induzir hipertrofia ventricular esquerda e remodelação miocárdica negativa devido à hipertensão persistente. Além disso, a queda na produção de eritropoetina pelos rins gera anemia crônica, aumentando o risco de eventos isquêmicos cardíacos. Distúrbios no metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D resultam em calcificação vascular e coronária acelerada, elevando ainda mais a mortalidade cardiovascular.

O tratamento da síndrome cardiorenal é um dos maiores desafios clínicos. A sobrecarga de volume deve ser manejada com diuréticos potentes, sendo os diuréticos de alça (furosemida, torsemida, bumetanida) a escolha preferencial. Em casos de resistência diurética, a associação de um tiazídico pode restaurar a euvolemia através de um bloqueio sequencial do néfron. O monitoramento da função renal e dos níveis de potássio deve ser realizado rigorosamente: para IECAs, BRAs ou ARNIs, recomenda-se uma verificação em 1 a 2 semanas após qualquer ajuste de dose. Para os antagonistas da aldosterona (ARM), o protocolo exige verificações em 2 a 3 dias, 7 dias e, posteriormente, mensalmente nos primeiros três meses. Em pacientes com insuficiência renal grave, os ARNIs devem ter suas doses reduzidas, enquanto os ARMs são formalmente contraindicados se os níveis de creatinina ou potássio excederem os limites de segurança ($K > 5,0$ mEq/L).

5.4 Tratamento da insuficiência cardíaca na gravidez e lactação

A gestação impõe demandas fisiológicas extraordinárias ao sistema cardiovascular. Para suprir as necessidades metabólicas do feto e dos tecidos maternos, o organismo aumenta o débito cardíaco em 30% a 50% e o volume plasmático em aproximadamente 40%. Estas mudanças, somadas ao aumento do fluxo sanguíneo renal e cutâneo para dissipação de calor, representam um trabalho

cardíaco adicional que pode precipitar sintomas de IC, especialmente no segundo trimestre.

O manejo terapêutico durante a gravidez deve ser adaptado com extrema cautela para garantir a segurança fetal. Os diuréticos de alça são considerados a primeira linha para o controle da pré-carga e pressão capilar pulmonar, não havendo evidências robustas de que causem restrição ao crescimento fetal. Betabloqueadores beta-1 seletivos, como o bisoprolol ou o succinato de metoprolol, são preferidos por serem mais bem tolerados. Entretanto, fármacos essenciais no manejo comum da IC, como IECAs, BRAs, ARNIs, ARMs e inibidores de SGLT2, devem ser terminantemente evitados e suspensos antes da concepção devido ao risco documentado de danos fetais graves e malformações.

No período de lactação, a prioridade deve ser o tratamento materno efetivo, equilibrando-o com a compatibilidade da amamentação. O enalapril é o inibidor da ECA preferido devido ao seu perfil de segurança assegurador e baixa transferência para o leite materno. Entre os betabloqueadores, o metoprolol e o propranolol são as escolhas ideais por suas propriedades farmacocinéticas favoráveis. A associação sacubitril/valsartana e os inibidores de SGLT2 devem ser evitados por falta de dados de segurança. Por outro lado, a digoxina, a hidralazina e a espirolactona são consideradas opções seguras. É fundamental monitorar bebês expostos a betabloqueadores ou IECAs via leite materno para sinais de hipotensão, bradicardia, letargia ou ganho de peso insuficiente.

6. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS E SEGURANÇA DO PACIENTE

As reações adversas a medicamentos (RAMs) representam uma preocupação central no tratamento da IC, sendo responsáveis por 10% a 20% das internações hospitalares em unidades geriátricas. Estudos observacionais indicam que quase 7% das admissões por IC possuem etiologia iatrogênica, estando associadas a uma mortalidade mais elevada e internações prolongadas quando comparadas a causas não iatrogênicas. A descompensação da IC por fatores induzidos pela própria medicação é um problema documentado que exige um gerenciamento rigoroso da prescrição.

Existem disparidades notáveis entre os sexos no que tange às RAMs. As mulheres são significativamente mais suscetíveis (1,5 a 1,7 vezes) a desenvolver reações adversas graves do que os homens, correndo maior risco de hospitalização por este motivo. Este fenômeno é explicado, em parte, pela alta incidência de polifarmácia em mulheres idosas com IC FEp, que frequentemente utilizam múltiplos medicamentos de venda livre e suplementos alimentares. Além disso, as diferenças fisiológicas na farmacocinética — como menor volume de distribuição, menor depuração renal e variações hormonais — predispõem as mulheres a uma maior probabilidade de sobredosagem relativa. Um risco específico de grande relevância é a arritmia ventricular do tipo *Torsades de Pointes*, mais comum em

mulheres devido ao seu intervalo QTc intrinsecamente mais longo, modulado por hormônios sexuais que influenciam os canais de potássio e cálcio.

Complicações iatrogênicas comuns incluem distúrbios hemorrágicos sob uso de antitrombóticos, anormalidades eletrolíticas severas induzidas por diuréticos, tosse persistente e elevação da creatinina por IECAs, e miopatias associadas a estatinas. Nestes contextos, é importante que a dosagem dos medicamentos com índice terapêutico estreito seja ajustada com base no peso corporal total e na taxa de filtração glomerular, visando o efeito clínico necessário com o mínimo de risco.

7. CONTINUIDADE E DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A gestão da continuidade terapêutica é tão crítica quanto a iniciação do tratamento. Diversos estudos alertam para os desfechos negativos associados à interrupção abrupta de medicamentos crônicos para IC. No caso dos inibidores do SRAA, que oferecem os benefícios mais robustos na redução da mortalidade na ICFer, a sua descontinuação tem sido correlacionada a um aumento imediato na mortalidade e nas taxas de re-hospitalização nos meses subsequentes. Recomenda-se que estes agentes não sejam suspensos, mesmo em pacientes com disfunção renal moderada a grave, desde que o benefício clínico supere os riscos monitorados.

Quanto aos betabloqueadores, o risco de interrupção é ainda mais agudo. Embora possam causar hipotensão, a suspensão repentina pode desencadear o fenômeno de "rebote", resultando em taquicardia severa, agravamento da angina de peito e risco elevado de arritmias ventriculares fatais. Diretrizes da *European Society of Cardiology* (ESC) enfatizam que o tratamento com betabloqueadores deve ser mantido mesmo durante episódios de descompensação hospitalar, a menos que o paciente apresente um quadro de hipotensão grave ou choque cardiogênico, uma vez que a manutenção desta terapia está associada a menores taxas de mortalidade e readmissão.

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, Aydin 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 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, Suci 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.