

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXII

Capítulo 6



FARMACOLOGIA DO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

JULIA MARIA MORENA AFONSO CAMPOS E LAMAS¹
EDUARDO RODRIGUES FERREIRA GOMES DE CAMARGOS²
CAROLINA LINS SALGADO²
FELIPE FERNANDES ALONSO ALVES PEREIRA²

1. Médica – Universidade José do Rosário Vellano.

2. Discente – Acadêmico de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Reduzida; Terapia Farmacológica.

DOI

10.59290/0900125222

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clínica de alta complexidade, caracterizada pelo comprometimento ventricular de bombear o sangue de forma eficaz, resultando em débito cardíaco insuficiente para suprir as demandas metabólicas do organismo, frequentemente exigindo aumento das pressões de enchimento. Essa patologia representa um problema de saúde pública global, afetando mais de 23 milhões de pessoas em todo o mundo, sobretudo em idosos e pacientes com múltiplas comorbidades. No Brasil, estima-se a prevalência em 2% da população. Considerando que se trata de uma das principais causas de hospitalização em adultos e devido às altas taxas de reinternação e mortalidade, torna-se evidente a necessidade de estratégias terapêuticas eficazes, a fim de reduzir o impacto da doença (MOZAFFARIAN *et al.*, 2016).

Embora a IC possa ser classificada de diversas formas, neste capítulo focaremos no fenótipo IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), definida pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$. A ICFER desencadeia uma cascata de ativação neuro-humoral que, apesar de inicialmente compensatória, perpetua um ciclo de lesão miocárdica e remodelamento adverso (MOZAFFARIAN *et al.*, 2016).

Tradicionalmente, o manejo da ICFER baseava-se apenas no alívio sintomático, com o uso de medicamentos como diuréticos e digitálicos, voltados à congestão e à contratilidade cardíaca, respectivamente. No entanto, essas medidas não alteravam o curso progressivo da doença (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Com o avanço do conhecimento fisiopatológico, especialmente sobre os efeitos deletérios da ativação crônica dos sistemas neuro-hormonais (sistema renina-angiotensina-aldoste-

rona, sistema nervoso simpático e eixo peptídico natriurético), estabeleceu-se uma nova abordagem terapêutica. O foco passou a ser no bloqueio dessas vias de progressão, resultando não só no alívio de sintomas, mas também na redução de hospitalizações e aumento da sobrevida (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Essa evolução no manejo permitiu que a ICFER deixasse de ser uma condição crônica de evolução inevitável para se tornar, em muitos casos, uma síndrome passível de controle de forma eficaz ao longo prazo (MCDONAGH *et al.*, 2021).

O diagnóstico da ICFER é definido a partir de um conjunto de fatores, incluindo clínica e exames laboratoriais e de imagem. Os principais sintomas são dispneia aos esforços, ortopneia e fadiga, frequentemente acompanhados de sinais como edema de membros inferiores, estertores pulmonares e ingurgitamento jugular (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

A dosagem dos peptídeos natriuréticos, como o BNP (peptídeo natriurético tipo B) e o NT-proBNP é um indicador crucial na confirmação diagnóstica, em vista de seu alto valor preditivo negativo. Valores elevados indicam sobrecarga de volume e pressão nas câmaras cardíacas, sendo indicativos de disfunção ventricular (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

A confirmação definitiva da ICFER é feita por meio de exame de imagem, principalmente o ecocardiograma transtorácico, que permite avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Define-se ICFER como a presença de sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, associada a uma FEVE $\leq 40\%$ (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

Após a confirmação diagnóstica, é fundamental determinar a causa base da IC, já que a etiologia pode influenciar diretamente o prognóstico e a escolha terapêutica. Entre as causas

mais comuns destaca-se: doença arterial coronariana (etiologia isquêmica), hipertensão arterial sistêmica, alcoolismo, miocardites, cardiopatias congênitas e doenças genéticas ou infiltrativas (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

A investigação deve incluir uma anamnese detalhada, avaliação de fatores de risco cardiovasculares, exames laboratoriais e, quando indicado, exames complementares como teste ergométrico, cintilografia miocárdica, angiotomografia coronariana ou cateterismo cardíaco (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

Reconhecer a etiologia da ICFER permite não apenas um tratamento mais direcionado (por exemplo, revascularização em cardiopatia isquêmica ou abstinência alcoólica em miocardiopatia alcoólica), mas também auxilia na estratificação de risco e na definição de medidas prognósticas e preventivas (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

A proposta deste capítulo é apresentar uma abordagem prática, sequencial e fundamentada em evidências para o tratamento farmacológico da ICFER, conforme as diretrizes clínicas atuais.

Serão abordadas as principais classes de medicamentos utilizados no manejo da síndrome, abrangendo seus mecanismos fisiopatológicos, indicações clínicas, efeitos adversos e estratégias para a introdução adequada na terapêutica. O enfoque principal está na otimização do tratamento, valorizando a individualização do manejo e a adesão ao protocolo das “quatro drogas pilares”, que comprovadamente reduzem a mortalidade e morbidade na ICFER.

MÉTODO

Este capítulo foi elaborado a partir de uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de maio a julho de 2025, através de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO e

LILACS. Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2020 e junho de 2025, em português ou inglês, que abordassem o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Foram utilizados os descritores combinados “*Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*” and “*Pharmacological Treatment*” and “*Emerging Therapies*”.

Foram priorizados artigos originais, revisões narrativas e revisões sistemáticas que descrevessem tanto os medicamentos consagrados quanto as drogas em investigação ou recentemente incorporadas às diretrizes. O conteúdo foi sintetizado de forma descritiva, buscando apresentar uma visão prática e atualizada sobre o manejo farmacológico da ICFER.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os quatro pilares do tratamento farmacológico modificador da doença

Um dos grandes desafios enfrentados no tratamento da IC se trata de quais medicações são de fato eficazes. Ao longo de vários anos, diversas classes medicamentosas foram testadas no tratamento dessa condição, entretanto, com a evolução na qualidade das pesquisas científicas, foi possível identificar e separar as terapias que apenas atuavam reduzido sintomas e interações, não alterando ou até mesmo aumentando a mortalidade dos pacientes em tratamento das terapias que, de fato alteraram o curso da doença, reduzindo o remodelamento cardíaco e a aumentando a sobrevida. Atualmente, quatro classes medicamentosas se destacam no tratamento da ICFER (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Em primeiro lugar, temos os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da neprilisina. O SRAA consiste em um meca-

nismo de *feedback* negativo do organismo utilizado para elevar os níveis pressóricos através da retenção de sódio e água. Quando ocorre uma redução da perfusão renal, seja por hipotensão ou hipovolemia, o rim passa a secretar renina. A renina atua sobre o angiotensinogênio, uma proteína presente na circulação sistêmica, convertendo-o em angiotensina I, substância que é naturalmente inativa. A partir daí, uma enzima denominada enzima conversora de angiotensina (ECA), converte a angiotensina I em angiotensina II. Essa última substância é responsável por uma vasoconstrição sistêmica, levando a um aumento da resistência vascular periférica. Ela também estimula a secreção de aldosterona, que atua nos túbulos contorcidos distais e ductos coletores para estimular a reabsorção de sódio e água. Todas essas medidas associadas causam elevação da pressão arterial (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Em contrapartida a esse sistema, temos os peptídeos natriuréticos, representados principalmente pelo peptídeo natriurético tipo B (BNP). Esses peptídeos são produzidos e liberados pelo coração em resposta à distensão dos cardiomiócitos devido ao excesso de pressão ou de volume no sistema cardiovascular. Eles se ligam em alguns receptores renais inibindo a reabsorção de sódio, levando a um aumento da natriurese e diurese. Eles inibem a secreção de renina, aldosterona e ADH e podem se ligar a alguns receptores endoteliais promovendo a vasodilatação. Todos esses mecanismos associados reduzem a pressão arterial sistêmica, a resistência vascular periférica e, consequentemente, o remodelamento cardíaco. Para evitar uma hiperatividade desse sistema o organismo produz a neprilisina, uma enzima que degrada o BNP, inativando-o (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Em um indivíduo portador de IC, esses mecanismos funcionam de forma patológica. O

mau funcionamento da bomba cardíaca leva a uma hipoperfusão renal. Essa hipoperfusão é interpretada como uma hipotensão ou hipovolemia, causando ativação do SRAA. A ativação desse sistema leva à retenção de volume, o que aumenta a pressão nas câmaras cardíacas e, consequentemente, aumenta o remodelamento cardíaco. Conforme o remodelamento progride, a função do coração vai ficando cada vez mais comprometida, o que piora a perfusão renal, gerando um ciclo vicioso de evolução da IC (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Sendo assim, os medicamentos que atuam nesse sistema são essenciais para o tratamento da condição. Entre eles, podemos citar os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAs). Os iECAs se ligam competitivamente à ECA, bloqueando seu efeito. Ao bloquear a ECA, eles impedem a conversão de angiotensina I em angiotensina II. Já os BRAs atuam como antagonistas seletivos e competitivos dos receptores AT1, onde a angiotensina II se liga. São resultado da utilização dessas substâncias: vasodilatação sistêmica, redução da liberação de aldosterona, redução da reabsorção de sódio e água e proteção cardíaca e renal contra o remodelamento. Os dois medicamentos apresentam benefícios no tratamento da ICFER, com os iECAs se mostrando ligeiramente superiores. Entretanto, o bloqueio da ECA acaba afetando o metabolismo da bradicinina, que se acumula no organismo e pode gerar tosse seca e angioedema, o que compromete a utilização deste medicamento nesses casos (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Além disso, medicamentos que atuam nos peptídeos natriuréticos, quando utilizados em associação com BRAs, se mostraram eficazes no aumento da sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca, melhora da qualidade de vida e redução de sintomas. A principal classe

responsável por essa função consiste nos inibidores da neprilisina. Esses medicamentos se ligam a neprilisina, impedindo que ela inative os peptídeos natriuréticos. Como consequência, esses peptídeos, como o BNP, conseguem promover a vasodilatação, além do aumento da excreção de sódio e água, atuando de forma concomitante no tratamento da insuficiência cardíaca. Apesar disso, a neprilisina também é responsável por degradar a angiotensina II e caso ela seja utilizada de forma isolada, não funcionará de forma eficaz, pois o aumento de angiotensina II livre anularia seu efeito. Dessa forma, para que seu uso seja produtivo, ela deve sempre ser associada a um bloqueador do receptor de angiotensina, pois assim a angiotensina II em excesso não será maléfica ao organismo (MCDONAGH *et al.*, 2021).

A segunda classe de medicamentos essenciais no tratamento da ICFER consiste dos betabloqueadores. O uso de betabloqueadores no tratamento da ICFER representa uma das maiores revoluções na cardiologia moderna. Por décadas, esses medicamentos foram considerados contraindicados na condição, pois seu efeito de reduzir a força de contração do coração parecia ilógico para tratar uma doença caracterizada por uma "bomba cardíaca fraca". Contudo, a profunda compreensão da fisiopatologia da IC revelou um paradoxo: a mesma resposta compensatória que tenta salvar o corpo a curto prazo é a que destrói o coração a longo prazo. Quando o coração falha, o organismo ativa a chamada estimulação simpática crônica, liberando grandes quantidades de catecolaminas, como a noradrenalina. Essa resposta, inicialmente benéfica para manter a pressão, torna-se profundamente danosa com o tempo, pois é diretamente tóxica para as células cardíacas, aumenta o consumo de oxigênio do miocárdio, eleva o risco de arritmias fatais e promove o remodelamento

patológico do coração (MCDONAGH *et al.*, 2021).

É exatamente nesse mecanismo mal-adaptativo que os betabloqueadores atuam, quebrando o ciclo vicioso ao protegerem o coração dos efeitos deletérios da estimulação simpática crônica. Seus benefícios vão muito além da simples redução da frequência cardíaca; eles protegem contra a cardiotoxicidade, diminuem a carga de trabalho do coração e possuem um potente efeito antiarrítmico. O efeito mais notável com o uso crônico é o chamado remodelamento reverso, no qual o coração pode diminuir de tamanho e ter sua função de bombeamento melhorada significativamente. É crucial entender, contudo, que nem todo betabloqueador confere tal benefício. A medicina baseada em evidências demonstrou que os benefícios de redução de mortalidade foram comprovados em grandes estudos clínicos para apenas três medicamentos específicos. O uso de outros fármacos da mesma classe não tem respaldo científico para esta finalidade. Os três betabloqueadores que comprovadamente salvam vidas na ICFER são o carvedilol, que é um betabloqueador não seletivo com efeito vasodilatador adicional, o succinato de metoprolol, uma formulação cardiosseletiva de liberação prolongada, e o bisoprolol, outro betabloqueador altamente cardiosseletivo. O início do tratamento deve ser sempre cuidadoso, seguindo o mantra de "começar com dose baixa e titular lentamente", visando atingir, de forma gradual, as doses-alvo que demonstraram o máximo benefício na redução da mortalidade (MCDONAGH *et al.*, 2021).

A terceira classe medicamentosa consiste dos antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARMs). Integrando o quarteto de terapias que modificam o curso da doença, os ARMs representam outro pilar indispensável no tratamento da ICFER. Inicialmente vistos ape-

nas como diuréticos fracos, poupadores de potássio, sua verdadeira importância foi revelada quando estudos marcantes demonstraram uma redução de mortalidade que ia muito além do simples controle de volume. Essa descoberta solidificou a compreensão de que o alvo principal dessa terapia, o hormônio aldosterona, exerce efeitos muito mais danosos do que se imaginava. A aldosterona, produto final do SRAA, não se limita a promover a retenção de sódio e água nos rins. Ela se liga a receptores mineralocorticoides presentes em outros locais, como o coração e os vasos sanguíneos, onde desencadeia uma cascata de eventos prejudiciais (MCDONAGH *et al.*, 2021).

A fisiopatologia central combatida pelos ARMs é a da fibrose miocárdica. A aldosterona estimula diretamente a deposição de colágeno no músculo cardíaco e na parede dos vasos, tornando-os mais rígidos e menos funcionais. Esse processo de cicatrização patológica contribui significativamente para a progressão do remodelamento cardíaco, piorando tanto a função sistólica quanto a diastólica. Além da fibrose, a aldosterona promove inflamação, disfunção endotelial e estresse oxidativo. Um ponto crucial é o fenômeno da "fuga de aldosterona", no qual, mesmo com o uso otimizado de inibidores da ECA ou BRAs, os níveis deste hormônio podem voltar a se elevar com o tempo, tornando seu bloqueio direto uma necessidade terapêutica para frear a contínua agressão ao sistema cardiovascular (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Os ARMs, como a espironolactona e a eplerenona, atuam como antagonistas competitivos, bloqueando o receptor de mineralocorticoide e impedindo que a aldosterona exerça seus efeitos deletérios. O benefício, portanto, é duplo: por um lado, há um efeito renal que auxilia no controle da congestão e previne a perda de potássio; por outro, e mais importante, há um efeito car-

diovascular direto que combate a fibrose e a inflamação, protegendo a estrutura e a função do coração a longo prazo. Os dois principais fármacos disponíveis, embora com o mesmo mecanismo de ação, possuem diferenças importantes. A espironolactona, mais antiga, é não seletiva e pode interagir com receptores de outros hormônios, causando efeitos adversos como ginecomastia (crescimento mamário em homens) e irregularidades menstruais. A eplerenona é um antagonista seletivo, com risco muito menor desses efeitos colaterais, sendo uma alternativa valiosa para pacientes que não toleram a espironolactona (MCDONAGH *et al.*, 2021).

O uso seguro dos ARMs exige, contudo, uma vigilância rigorosa de dois parâmetros principais: os níveis de potássio e a função renal. O principal risco associado a essa classe é a hipercalemia (elevação perigosa do potássio no sangue), especialmente quando os ARMs são utilizados em conjunto com outros medicamentos que também afetam o potássio ou em pacientes com função renal comprometida. Por essa razão, seu início é contraindicado em pacientes com insuficiência renal avançada ou com níveis de potássio já elevados, e o monitoramento laboratorial regular é mandatório para garantir a segurança e a continuidade de uma terapia que se provou essencial para aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Por fim, completando os pilares da terapia moderna, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) representam a mais recente e talvez mais surpreendente revolução no tratamento da ICFER. Desenvolvidos inicialmente como medicamentos para o controle da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2, sua jornada os levou a um patamar inesperado. Grandes estudos clínicos, como o DAPA-HF com a dapagliflozina e o *EMPEROR-Reduced*

com a empagliflozina, revelaram um benefício cardiovascular tão robusto que transformou a percepção sobre essa classe. O achado mais impactante foi que a impressionante redução na mortalidade cardiovascular e nas hospitalizações por insuficiência cardíaca ocorria de forma consistente, independentemente da presença de diabetes, estabelecendo os iSGLT2 como uma terapia fundamental para praticamente todos os pacientes com ICFER (MCDONAGH *et al.*, 2023).

O mecanismo de ação desses fármacos é multifacetado e vai muito além de um simples efeito diurético. Sua ação primária ocorre nos rins, onde bloqueiam a proteína SGLT2 no túbulo proximal, impedindo a reabsorção de glicose e sódio para a corrente sanguínea. Isso resulta em glicosúria (excreção de glicose na urina) e natriurese (excreção de sódio), promovendo uma diurese osmótica suave que ajuda a reduzir a congestão e a pré-carga cardíaca. Contudo, os profundos benefícios observados não podem ser explicados apenas por essa ação. Acredita-se que o verdadeiro poder dos iSGLT2 resida em seus efeitos metabólicos e celulares. Ao forçar a eliminação de glicose, o corpo entra em um estado de "jejum simulado", que estimula a produção de corpos cetônicos. O coração insuficiente, que é um órgão energeticamente faminto, utiliza as cetonas como um "super combustível", muito mais eficiente que a glicose ou os ácidos graxos, melhorando sua função e seu rendimento energético (MCDONAGH *et al.*, 2023).

Adicionalmente, os iSGLT2 parecem ter efeitos diretos no coração e nos rins, contribuindo para a proteção cardiorrenal. Eles ajudam a reduzir a sobrecarga de sódio e cálcio dentro das células cardíacas, diminuindo o estresse celular e o risco de arritmias. Também demonstraram reduzir a inflamação, o estresse oxida-

tivo e a fibrose, combatendo diretamente os mecanismos de progressão da doença. Uma vantagem notável é a sua simplicidade de uso: geralmente, a dose inicial é a dose-alvo, sem a necessidade de titulações complexas, e seu impacto na pressão arterial é modesto, o que facilita sua introdução no esquema terapêutico. Seus efeitos colaterais mais comuns, como as infecções fúngicas genitais, geralmente são manejáveis. Com um perfil de ação único que melhora o metabolismo cardíaco, protege os rins e reduz a congestão, os inibidores do SGLT2 consolidaram seu lugar como o quarto pilar essencial, oferecendo uma nova camada de proteção e esperança para os pacientes que vivem com insuficiência cardíaca (MCDONAGH *et al.*, 2023).

Manejo da congestão: o uso otimizado de diuréticos

Os diuréticos constituem um dos pilares no tratamento da congestão em pacientes com ICFER, desempenhando papel central no alívio de sintomas como dispneia, ortopneia e edema periférico. Embora sua eficácia clínica na melhora sintomática seja bem estabelecida, esses fármacos não demonstraram impacto significativo na redução da mortalidade, quando utilizados isoladamente. Assim, sua principal função reside na estabilização clínica do paciente, permitindo a introdução e otimização das terapias modificadoras da doença (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

Entre os diuréticos disponíveis, os de alça, como a furosemida, são considerados primeira escolha devido à sua elevada potência na indução de natriurese e diurese. A conduta terapêutica deve ser individualizada, com o objetivo de atingir a euvolemia clínica, frequentemente referida como "peso seco", ponto em que os sintomas de congestão estão ausentes sem sinais

de hipoperfusão (BRATER & ELLISON, 2025).

O manejo inicial usualmente envolve doses orais baixas (por exemplo, furosemida 20 a 40 mg, uma a duas vezes ao dia), ajustadas progressivamente conforme a resposta clínica, o balanço hídrico e o peso diário monitorado pelo paciente. Após o controle adequado da volemia, a dose deve ser reduzida à menor quantidade eficaz para manter o paciente livre de sintomas, sendo reavaliada periodicamente com base na ingestão de sódio e na evolução clínica (BRATER & ELLISON, 2025).

Terapias adicionais para pacientes que permanecem sintomáticos

A otimização da terapia quádrupla, composta por um inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina (INRA) ou um IECA/BRA, um betabloqueador, um ARM e um iSGLT2, constitui o alicerce do tratamento moderno da ICFER. Essa abordagem farmacológica robusta melhora significativamente a sobrevida e reduz as hospitalizações. Contudo, mesmo com a implementação otimizada deste regime, uma parcela de pacientes permanece sintomática ou sob risco elevado de eventos adversos, exigindo a consideração de terapias adicionais (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Para esses casos, a avaliação de intervenções subsequentes é fundamental. A terapia com dispositivos eletrônicos implantáveis surge como uma opção crucial. O cardiodesfibrilador implantável (CDI) é a principal estratégia para a prevenção primária de morte súbita cardíaca, uma vez que arritmias ventriculares fatais são uma ameaça constante. A indicação clássica para o implante de um CDI é a persistência de uma fração de ejeção igual ou inferior a 35% apesar do tratamento farmacológico otimizado. Em paralelo, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) aborda a dissincronia

ventricular, uma condição comum evidenciada por um complexo QRS largo no eletrocardiograma, que compromete a eficiência da contração cardíaca. A TRC é indicada para pacientes com fração de ejeção reduzida que se mantêm sintomáticos e apresentam evidência de dissincronia, melhorando os sintomas e a sobrevida ao restaurar um bombeamento mais coordenado (MCDONAGH *et al.*, 2021).

Além dos dispositivos, outras intervenções farmacológicas podem ser necessárias para refinar o tratamento. A deficiência de ferro, uma comorbidade frequente e debilitante na ICFER, deve ser ativamente investigada em pacientes sintomáticos, sendo diagnosticada por uma ferritina sérica inferior a 100 ng/mL, ou entre 100 e 299 ng/mL associada a uma saturação de transferrina abaixo de 20%. Nesses casos, a reposição com ferro endovenoso, notadamente com a carboximaltose férrica, demonstrou melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida. Adicionalmente, para pacientes que, apesar da dose máxima tolerada de betabloqueador, mantêm ritmo sinusal com uma frequência cardíaca em repouso igual ou superior a 70 batimentos por minuto, a ivabradina oferece um benefício adicional. Ao reduzir seletivamente a frequência cardíaca, este fármaco diminui o risco de morte cardiovascular e de hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca, abordando um fator de risco residual importante (MCDONAGH *et al.*, 2023).

Novas terapias em investigação

Apesar de atualmente já existirem diversas linhas de tratamento para a ICFER, diversas outras classes de medicamentos que atuam em diferentes fases da insuficiência cardíaca estão em desenvolvimento e avaliação. Entre os mais promissores estão os ativadores da miosina cardíaca, como o omecamtiv mecarbil, que visam melhorar a contratilidade cardíaca diretamente

no sarcômero. Outras áreas de intensa pesquisa envolvem a modulação do metabolismo energético do miocárdio, terapias anti-inflamatórias e abordagens genéticas que poderão, no futuro, oferecer tratamentos ainda mais personalizados e eficazes para os pacientes com ICFER (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2021).

Os ativadores da miosina cardíaca, como o omecamtiv mecarbil, representam uma nova abordagem no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Diferente dos inotrópicos tradicionais que aumentam o cálcio intracelular, este fármaco atua diretamente no sarcômero, a unidade contrátil do coração. Ele aumenta a eficiência da contração ao prolongar o tempo em que a proteína miosina gera força, resultando em uma sístole mais potente. A grande vantagem desse mecanismo é que ele aumenta a contratilidade sem elevar o consumo de oxigênio pelo miocárdio, evitando um dos principais efeitos adversos das terapias mais antigas. O principal estudo clínico, GALACTIC-HF, demonstrou que o omecamtiv mecarbil promoveu uma redução modesta no desfecho combinado de eventos de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular, embora não tenha reduzido a mortalidade isoladamente (TEERLINK *et al.*, 2020).

Os agonistas da relaxina representam uma abordagem terapêutica que busca mimetizar os efeitos de um hormônio peptídico endógeno com múltiplas ações benéficas ao sistema cardiovascular. A serelaxina, uma forma recombinante da relaxina-2 humana, foi o principal composto estudado nessa classe. Seu mecanismo de ação é multifacetado, promovendo uma vasodilatação sistêmica e renal proeminente, principalmente através da estimulação da via do óxido nítrico. Esse efeito hemodinâmico reduz a sobrecarga cardíaca e melhora a perfusão de órgãos vitais. Além disso, a serelaxina

demonstrou possuir um potente efeito anti-inflamatório e, de forma particularmente interessante para a progressão da doença a longo prazo, um efeito antifibrótico, com potencial para atenuar o remodelamento cardíaco adverso. Os estudos iniciais, como o RELAX-AHF, foram bastante promissores, sugerindo melhora nos sintomas de dispneia e em marcadores de dano orgânico em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. Contudo, essa expectativa não se confirmou em estudos subsequentes e de maior escala. O estudo confirmatório RELAX-AHF-2 falhou em demonstrar um impacto confirmado em desfechos duros, como a mortalidade cardiovascular ou a redução na piora da insuficiência cardíaca, o que levou à interrupção do seu desenvolvimento clínico para esta indicação (TEERLINK *et al.*, 2013).

Outra via fisiopatológica crucial na insuficiência cardíaca é a deficiência na sinalização do óxido nítrico (NO) e do monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que leva à disfunção endotelial e ao aumento do tônus vascular. Os estimuladores da guanilato ciclase solúvel (GCs), como o vericiguat, foram desenvolvidos para restaurar essa via. O vericiguat atua diretamente na enzima GCs, sensibilizando-a e aumentando sua atividade mesmo em um ambiente com baixa disponibilidade de NO. Como resultado, aumentam os níveis intracelulares de cGMP, um segundo mensageiro que promove o relaxamento da musculatura lisa vascular e melhora a função endotelial. Esse efeito resulta em vasodilatação sistêmica e pulmonar, reduzindo a pré e a pós-carga do ventrículo deficiente. A eficácia clínica do vericiguat foi avaliada no estudo VICTORIA, que incluiu pacientes de alto risco após um evento de descompensação. O estudo demonstrou um benefício clínico moderado, atingindo seu objetivo primário de reduzir o composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, embora o

efeito tenha sido impulsionado principalmente pela diminuição das hospitalizações (ARMSTRONG *et al.*, 2020).

O futuro do tratamento da insuficiência cardíaca se expande para além da modulação de vias neuro-hormonais, explorando estratégias que intervêm em níveis ainda mais fundamentais da biologia celular e genética. Uma das fronteiras mais inovadoras são as terapias baseadas em RNA, como o RNA de pequena interferência (siRNA) e os oligonucleotídeos anti-sense. Essas tecnologias permitem silenciar a produção de proteínas específicas na sua origem. Um exemplo notável é o zilebesiran, um siRNA que promove a inibição da expressão do angiotensinogênio no fígado, bloqueando o sistema renina-angiotensina em seu ponto de partida (BAKRIS *et al.*, 2024). Embora ainda em fases iniciais de pesquisa para a hipertensão e potencialmente para a insuficiência cardíaca, essa abordagem representa um salto conceitual. Paralelamente, os moduladores do metabolismo cardíaco buscam otimizar o "motor" do coração. Fármacos como a trimetazidina e o elamipretide atuam para melhorar a eficiência energética do miocárdio, favorecendo vias metabólicas que produzem mais ATP por molécula de oxigênio consumida, um benefício crucial para o miocárdio isquêmico e sobrecarregado (ROSANO & VITALE, 2024).

Em outra vertente, as terapias celulares e gênicas carregam a promessa de reparar ou rejuvenescer o tecido cardíaco danificado. O uso de células-tronco tem sido extensivamente pesquisado por seu potencial regenerativo, embora os resultados clínicos tenham sido complexos e os mecanismos de benefício (provavelmente parácrinos) ainda estejam sob intenso debate. A terapia gênica, por sua vez, busca corrigir defeitos moleculares específicos, como visto na tentativa de restaurar a função da bomba de cálcio SERCA2a, uma abordagem testada no estudo

CUPID. Embora esse estudo não tenha atingido seus desfechos primários, ele abriu portas para a compreensão dos desafios e das possibilidades de modular diretamente a contratilidade a nível genético (GREENBERG, *et al.* 2016).

Além do mais, reconhecendo a insuficiência cardíaca como um estado de lesão crônica, as terapias antifibróticas e anti-inflamatórias ganham destaque. O objetivo é frear a progressão do remodelamento adverso que perpetua a disfunção cardíaca. Fármacos como os antagonistas da galectina-3, uma proteína envolvida na fibrose, e o canakinumab, um anticorpo monoclonal que neutraliza a interleucina-1 β (IL-1 β), são exemplos de estratégias que buscam reduzir a remodelação cardíaca e a inflamação crônica. Embora muitos desses compostos ainda não tenham um lugar definido na terapia padrão, eles representam a busca contínua por novos alvos que possam complementar o tratamento atual e melhorar o prognóstico dos pacientes (RIDKER *et al.*, 2017).

Por fim, a evolução das terapias atuais e a exploração de novos paradigmas biológicos continuam a expandir o horizonte terapêutico. A busca por novos inibidores de neprilisina visa desenvolver formulações mais potentes e seletivas que possam maximizar os benefícios dos peptídeos natriuréticos com menor risco de hipotensão, superando uma das limitações da terapia atual (D'ELIA *et al.*, 2017). Em uma fronteira ainda mais experimental, a modulação da miostatina, uma proteína que inibe o crescimento muscular, surge como uma estratégia ou-sada. A ideia é inibir a miostatina para promover uma hipertrofia muscular benéfica no miocárdio remanescente, buscando não apenas frear, mas potencialmente reverter a disfunção contrátil e melhorar a função ventricular através do fortalecimento direto do músculo cardíaco (BREITBART *et al.*, 2011).

Abordagem não farmacológica

O sucesso no manejo da ICFER transcende a farmacoterapia, exigindo uma abordagem integral que capacita o paciente e modifica seu estilo de vida. A adesão a medidas não farmacológicas é um pilar essencial para otimizar os resultados do tratamento medicamentoso, reduzir o risco de descompensações e, fundamentalmente, melhorar a qualidade de vida. Portanto, o tratamento vai muito além dos remédios e deve ser reforçado a cada consulta por toda a equipe multidisciplinar, consolidando uma parceria de cuidado contínuo (PINA, 2025).

Um dos aspectos centrais dessa abordagem é a gestão cuidadosa da dieta e dos fluidos. O paciente deve ser orientado a limitar a ingestão de sódio para menos de 2 a 3 gramas por dia. Essa medida, crucial para prevenir a retenção de fluidos e o consequente risco de congestão, envolve evitar alimentos processados, embutidos e o uso excessivo de sal de cozinha. Diferentemente da restrição de sódio, a limitação da ingestão de líquidos, geralmente de 1,5 a 2 litros por dia, não é uma recomendação universal. Sua indicação deve ser individualizada, reservada para casos específicos, como em pacientes com hiponatremia significativa ou congestão refratária ao tratamento diurético (BRATER; ELLISON, 2025).

Paralelamente aos cuidados nutricionais, a reabilitação cardíaca e a prática de exercícios físicos são fundamentais. Pacientes em condição clínica estável devem ser fortemente encorajados a participar de programas de reabilitação cardíaca supervisionada. O exercício físico regular, sempre adaptado à capacidade funcional de cada indivíduo, demonstrou não apenas melhorar consistentemente a capacidade funcional e a qualidade de vida, mas também reduzir as taxas de hospitalização por descompensação da doença (PINA, 2025).

A prevenção de infecções também assume um papel estratégico no manejo da ICFER. Infecções respiratórias são um gatilho comum para a descompensação aguda da insuficiência cardíaca. Por essa razão, a imunização anual contra a influenza e a vacinação contra o pneumococo são fortemente recomendadas, constituindo uma medida preventiva de alto impacto e baixo custo (PINA, 2025).

Finalmente, a pedra angular do tratamento não farmacológico é a educação para o autocuidado. Capacitar o paciente a se tornar um agente ativo em seu tratamento é vital para o sucesso a longo prazo. Isso inclui a instrução para a monitorização diária do peso, um método simples e eficaz para detectar precocemente a retenção hídrica, onde um aumento súbito pode ser o primeiro sinal de alerta. Além disso, o paciente deve ser treinado para o reconhecimento precoce de sintomas de piora, como aumento da falta de ar (dispneia) ou surgimento de inchaço (edema) nas pernas. A educação contínua reforça a importância da adesão rigorosa a todo o plano terapêutico, desde a medicação prescrita até as mudanças no estilo de vida, fechando o ciclo de um cuidado verdadeiramente integrado e centrado no paciente (PINA, 2025).

CONCLUSÃO

O tratamento da ICFER passou por transformações significativas, especialmente com o advento da chamada terapia quádrupla, composta por inibidores do receptor de angiotensina e neprilisina (ARNI) ou IECA/BRA, betabloqueadores, ARMs e iSGLT2. Essa combinação farmacológica comprovadamente modifica a história natural da doença, promovendo redução nas taxas de mortalidade e hospitalizações.

É essencial destacar que o impacto clínico dessas terapias depende da titulação progres-

siva até as doses-alvo recomendadas nos grandes ensaios clínicos ou até o limite tolerado por cada paciente. Esse processo requer acompanhamento rigoroso, com avaliação contínua de parâmetros clínicos e laboratoriais, além de estratégias para mitigação de possíveis efeitos adversos.

Por fim, o manejo da ICFER representa um modelo exemplar de cuidado crônico complexo

e centrado no paciente. A adoção de protocolos clínicos estruturados, conduzidos por equipe multiprofissional, incluindo médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas e fisioterapeutas, é indispensável para otimizar a adesão, alcançar as metas terapêuticas e, sobretudo, melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARMSTRONG, P.W. *et al.* Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 382, p. 1883, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
- BAKRIS, G.L. *et al.* RNA Interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the KARDIA-1 randomized clinical trial. *JAMA*, v. 331, p. 740, 2024. doi: 10.1001/jama.2024.0728.
- BRATER, D.C. & ELLISON, D.H. Use of diuretics in patients with heart failure. UpToDate, 2025.
- BREITBART, A. *et al.* Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, v. 300, H1973, 2011. doi: 10.1152/ajpheart.00200.2011.
- COLUCCI, W.S. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. UpToDate, 2025.
- D'ELIA, E. *et al.* Neprilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *European Journal of Heart Failure*, v. 19, p. 710, 2017. doi: 10.1002/ehf.799.
- GREENBERG, B. *et al.* Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet*, v. 387, p. 1178, 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00082-9.
- HEIDENREICH, P.A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 79, e263, 2022. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- MARCONDES-BRAGA, F.G. *et al.* Atualização de tópicos emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 116, p. 1174, 2021. doi: 10.36660/abc.20210367.
- MCDONAGH, T.A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 42, p. 3599, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- MCDONAGH, T.A. *et al.* 2023 focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 44, p. 3627, 2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- MOZAFFARIAN, D. *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 133, e38, 2016. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- PINA, I.L. Nonpharmacologic management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. UpToDate, 2025.
- RIDKER, P.M. *et al.* Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 1119, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
- ROSANO, G. & VITALE, C. Metabolic modulation of cardiac metabolism in heart failure. *Cardiac Failure Review*, v. 4, p. 99, 2018. doi: 10.15420/cfr.2018.18.2.
- TEERLINK, J.R. *et al.* Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 381, p. 29, 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61855-8.
- TEERLINK, J.R. *et al.* Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *The New England Journal of Medicine*, v. 384, p. 105, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.