

Cardiologia

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XIX

Capítulo 11

INOVAÇÕES EM TERAPIAS PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS E NÃO FARMACOLÓGICAS

ADRIELLE BARBOSA MARTINS¹
ANTONIO MARIA ZACARIAS ARAÚJO MONTEIRO²
BEATRIZ DA CUNHA ALEXANDRE³
CLÁUDIA LORENA XAVIER DA SILVA⁴
DUDA ROSSY FIGUEIREDO⁵
ISABELA CRISTINA SILVA DA SILVA⁵
LEONILDO PINHEIRO DE SOUSA JÚNIOR⁴
LÍRIA PAOLA COSTA GOUVEIA³
LUCAS YAGO OLIVEIRA NEVES¹
LUIGGI SALGADO SANTA BRÍGIDA³
MANUEL VITOR SOUZA RIBEIRO DE AZEVEDO³
MATHEUS LOPES BITAR MESQUITA⁵
RAFAELA ROTHBARTH DE CARVALHO³
ROBERTO CHAMMA FARIAS DE SOUZA³
STER MARQUES DE LIMA SILVA⁵

1. Discente – Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA).
2. Docente – Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA).
3. Discente – Medicina do Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA).
4. Discente – Medicina do Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ).
5. Discente – Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Terapêutica; Cardiologia.

INTRODUÇÃO

Apesar de notáveis avanços no manejo de doenças cardiovasculares, a enfermidade cardíaca permanece sendo a principal causa de morte em todo o mundo, incluindo a insuficiência cardíaca (IC) (WHO, 2021). A IC é uma condição clínica caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue em quantidade suficiente para suprir as demandas metabólicas dos tecidos, ou pela necessidade de fazê-lo por meio do aumento das pressões de enchimento ventricular. Tal disfunção pode ser decorrente de alterações no relaxamento ventricular, na contratilidade miocárdica ou em ambos.

O acesso à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) facilita a classificação da IC em três grupos: IC com FEVE reduzida (ICF_{Er}), isto é, com FEVE menor ou igual a 40%; IC com FEVE levemente reduzida (ICF_{Elr}), ou seja, com FEVE de 41 a 49%; e IC com FEVE preservada (ICF_{Ep}), o que significa FEVE maior ou igual a 50%. Nesse contexto, é válido citar que as decisões terapêuticas dependem da categorização da IC com base na fração de ejeção. Ademais, tais decisões são pautadas em terapias medicamentosas e não medicamentosas, como programas de reabilitação cardíaca baseados em exercícios (PATTI *et al.*, 2021).

Diante de um cenário global marcado pela elevada prevalência de IC, por mais que haja variada disponibilidade de opções de tratamento, os resultados permanecem abaixo do ideal, com altas taxas de reinternação e morte (DeVORE *et al.*, 2021). Muitos aspectos ainda permanecem dependentes de confirmação mediante análise dos desfechos clínicos, assim como existem dados limitados de estudos multicêntricos, randomizados e controlados acerca do manejo da ICF_{Er} e da ICF_{Ep}, principalmente.

É evidente, portanto, que, em face da diversidade de informações descritas na literatura, com diferentes níveis de evidência, surge a necessidade de organização de tais conhecimentos. Por isso, o presente estudo objetiva elucidar quais são as inovações em terapias para IC.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura, conduzida entre dezembro de 2024 e janeiro de 2025, com buscas nas bases de dados Public Medical Literature Database (PubMed), Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Cochrane Library, a partir dos descritores “*therapeutics*” e “*heart failure*”, relacionados pelo operador booleano “AND”.

A pergunta norteadora que guiou a busca na literatura foi “Quais são as inovações nas terapias farmacológicas e não farmacológicas para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou preservada nos últimos 5 anos?”.

Foram identificadas 5.472 publicações nas bases de dados, das quais 3.460 publicações foram identificadas no PubMed, 1.141 na base Scopus, 839 na BVS e 32 na Cochrane Library. Tais artigos foram avaliados mediante leitura de títulos e resumos, com base nos critérios de inclusão e exclusão. Foram selecionados estudos com texto completo, publicados em inglês ou português, no período de 2019 a 2024, considerando a intenção de analisar as inovações terapêuticas, ao passo que artigos de opinião e relatos de caso foram excluídos da análise, assim como os estudos que não responderam diretamente à questão norteadora. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 25 artigos foram selecionados para leitura completa e extração dos dados. Os resultados foram organizados em categorias temáticas, abordando os tratamentos farmacológicos para insuficiência

cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICF_{Er}) e para insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (ICF_{Ep}), além das abordagens não farmacológicas. A análise deu destaque para mecanismos de ação, desfechos garantidos pela escolha terapêutica (como redução da mortalidade cardiovascular, hospitalização e melhora na classe funcional, por exemplo) e efeitos adversos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De modo geral, as terapias farmacológicas estabelecidas para ICF_{Er} crônica incluem inibidores da renina-angiotensina, como inibidores do receptor da angiotensina II/neprilisina (ARNIs), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs), juntamente com betabloqueadores baseados em evidências, inibidores do cotransportador de sódio-glicose (iSGLT), antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARMs), agentes diuréticos de alça, hidralazina/dinitrato de isossorbida e ivabradina. Com exceção dos agentes diuréticos de alça, todas essas terapias demonstraram em ensaios clínicos randomizados melhorar os sintomas, reduzir as hospitalizações e/ou prolongar a sobrevivência.

É necessário que os pacientes possuam acompanhamentos mais frequentes, especialmente após o início ou a titulação da terapia, a fim de viabilizar a avaliação da tolerabilidade dos medicamentos. Com base no relatório de 2024 do American College of Cardiology (ACC), atualmente é recomendado, para ICF_{Er}, o padrão terapêutico de um esquema de 4 medicamentos: ARNI (devem ser utilizados como terapêutica de primeira linha sempre que possível) e quando não possível, recomenda-se um IECA/BRA; betabloqueador; ARM; e iSGLT.

Além disso, não existe uma ordem ideal de início e/ou titulação, de modo que o médico precisa abordar cada paciente de maneira individual para decidir quais agentes titular e quando introduzir outras classes, se preciso (MADDOX *et al.*, 2024).

Ainda assim, é relevante apontar a recente identificação do potencial terapêutico dos medicamentos vericiguat e omecantiv mecarbil no tratamento da ICF_{Er}, com novos mecanismos de ação e possível melhora de prognóstico dos pacientes.

Quanto à ICF_{Ep}, o manejo inclui diuréticos, quando há retenção de fluidos, dapagliflozina/empagliflozina e tratamento para etiologia, comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares. Conforme atualização recente da diretriz da European Society of Cardiology (ESC) para IC aguda e crônica, medicamentos com evidências para ICF_{Er} como IECAs, BRAs, ARMs e ARNIs não atingiram seus desfechos primários para pacientes com FEVE preservada (McDONAGH *et al.*, 2023). Porém, na diretriz elaborada pela American Heart Association (AHA), ACC e Heart Failure Society of America (HFSA), os fármacos ARNI, ARM e BRA foram recomendados para pacientes selecionados, especialmente para aqueles com FEVE próxima ao limite inferior desse espectro, a fim de reduzir as hospitalizações (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Dessa forma, a farmacoterapia compõe o pilar do tratamento de IC, sendo considerada antes das intervenções não medicamentosas. Tais intervenções abordam aspectos como mudanças no estilo de vida, intervenções educacionais, reabilitação cardíaca, além de dispositivos e procedimentos que visam melhorar a função cardíaca em casos avançados (McDONAGH *et al.*, 2021).

A seguir, serão explicitadas as diferentes classes medicamentosas citadas, com destaque

para as drogas vericiguat e omecantiv mecarbil. Em seguida, serão analisados os principais componentes da terapia não farmacológica para ICfEr (dispositivos de assistência ventricular, terapias de ressincronização cardíaca e transplante cardíaco) e para ICfEp (programas de reabilitação cardíaca e controle do estilo de vida).

Vericiguat

É um medicamento pertencente à classe dos estimuladores da guanilato ciclase solúvel (sGC). Seu mecanismo de ação envolve estimular a enzima sGC, por meio da ligação a um sítio independente do óxido nítrico, o que resulta em aumento da atividade da via do guanosina monofosfato cíclica (GMPc) e na produção endógena de óxido nítrico. Esses resultados são importantes porque, na fisiopatologia da disfunção ventricular, há uma depleção de NO, o que leva à vasoconstrição, rigidez vascular, estímulo à fibrose, remodelamento ventricular e retenção de sódio e água. Assim, o efeito do vericiguat abrange vasodilatação, melhora da função endotelial e diminuição da fibrose.

As indicações para uso de vericiguat foram fortalecidas pelo ensaio VICTORIA (*Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*), no qual, em pacientes de alto risco com ICfEr e piora dos sintomas, a administração foi superior ao placebo em relação à redução de risco de hospitalização por IC e/ou morte CV. Desse modo, as indicações envolvem fração de ejeção < 45% e piora dos sintomas de IC. Nos pacientes selecionados, a droga pode ser considerada e titulada a cada 2 semanas até que a dose alvo seja atingida. As contraindicações são pacientes com uso concomitante de outros estimuladores de sGC, gravidez, pacientes com anemia, com hipotensão sintomática e uso concomitante de inibidores da PDE-5 (fosfodiesterase-5), devido

ao potencial de hipotensão (MADDOX *et al.*, 2024).

Embora estudos como SOCRATES-PRESERVED (*SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heArT failure patientS with PRESERVED EF*) e VITALITY-HFpEF (*Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction*) tenham sido conduzidos para investigar esse medicamento em pacientes com FE preservada, com demonstração de boa tolerância e pouca descontinuação, ainda carecem dados que suportem sua utilização nesses pacientes (OLIVEIRA JÚNIOR *et al.*, 2022).

Omecantiv mecarbil

O Omecantiv mecarbil (OM) pertence à classe dos ativadores da miosina cardíaca. Trata-se de um inotrópico que aumenta a contratilidade cardíaca por interação seletiva com miosina cardíaca, o que aumenta, por sua vez, o número de moléculas disponíveis para se ligar à actina e produzir maior energia cinética na contração muscular, sem aumento no consumo de cálcio e/ou oxigênio. Tal efeito sugere melhora significativa no débito cardíaco, melhora da tensão miocárdica, diminuição dos volumes sistólicos e diastólicos finais, melhora da FEVE e redução dos peptídeos natriuréticos (OLIVEIRA JÚNIOR *et al.*, 2022).

Os resultados do estudo GALACTIC-HF (*Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes through Improving Contractility in Heart Failure*) indicam que o OM pode ser uma indicação para pacientes mais graves ou com maior risco de morte ou instabilidade da IC, especialmente pacientes com ICfEr. O medicamento demonstrou impacto promissor na redução do risco de eventos de IC e morte CV. No entanto, são necessários mais estudos para consolidar seu papel na prática clínica (OLIVEIRA JÚNIOR *et al.*, 2022).

Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina (SRAA) é considerado um sistema humoral clássico e tem como produto final a angiotensina (Ang) II formada na circulação, que possui ação fundamental na regulação da homeostase cardiovascular, por meio da ação no controle da resistência vascular e do volume sanguíneo. A enzima convertora de angiotensina (ECA) é capaz, a partir de sucessivas clivagens, de produzir o vasoconstritor Ang II com base na Ang I e de inativar o peptídeo vasodilatador bradicinina (BK).

Nesse contexto, os inibidores da ECA (IECA) são um grupo de fármacos com comprovados benefícios na evolução de pacientes com ICFEr, tanto em relação à morbidade, como à mortalidade, além de conferirem melhora na qualidade de vida. Esta afirmação baseia-se em numerosos ensaios randomizados, placebo-controlados ou comparativos, que testaram os benefícios desses fármacos nos diferentes estágios evolutivos da IC e de disfunção ventricular sistólica (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) inibem potente e seletivamente a maioria dos efeitos da Ang II, entre eles: contração do músculo liso vascular; resposta pressora rápida e lenta; sede; liberação de vasopressina; secreção de aldosterona; liberação de catecolaminas adrenais; aumento da neurotransmissão noradrenérgica; aumento do tônus simpático; mudanças na função renal; hiperplasia e hipertrofia celular. Esses fármacos são alternativas com eficácia comparável aos IECA e estão indicados em pacientes intolerantes ou com alergia documentada a esta classe de fármacos (PITT *et al.*, 2000).

Tanto BRAs quanto IECA podem causar hipercalemia em pacientes com doença renal ou

que fazem uso de suplementos de K⁺ ou fármacos poupadores de K⁺. Ademais, os IECA têm como possível efeito adverso a tosse, além de maior incidência de edema angioneurótico em comparação com os BRA. Ambas as classes de medicamentos têm potencial fetopático e devem ser descontinuadas antes do segundo trimestre de gravidez (PITT *et al.*, 2000).

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARMs), a exemplo da espironolactona, da eplerenona e da finerenona, possuem efeito antagonista ao da aldosterona. O uso de eplerenona reduziu de forma significativa a mortalidade total, a morte súbita e o desfecho combinado de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por ICFEr. Por essa razão, os ARMs se apresentam como abordagem terapêutica consolidada para tal classificação da IC conforme a FEVE. É importante comentar que não se deve administrar a combinação de antagonista da aldosterona, IECA e BRA, pelo risco de efeitos colaterais, em especial de hipercalemia (PITT *et al.*, 1999).

A contribuição de ARMs no manejo de pacientes com ICFEp permanece incerta, em razão do caráter sistêmico e multifatorial da síndrome, frequentemente associado a comorbidades, como diabetes mellitus (DM), obesidade e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Entretanto, análises secundárias do estudo identificaram três fenogrupos distintos em pacientes com ICFEp. Entre eles, o grupo com maior comprometimento funcional, caracterizado por obesidade, doença renal crônica (DRC) e inflamação, apresentou redução significativa no risco combinado de morte cardiovascular e hospitalizações com o uso da espironolactona, o que sugere seus benefícios em populações específicas. Isso evidencia a importância da separação em subgrupos clinicamente identificáveis, dado o caráter heterogêneo dos fatores de risco para ICFEp (COHEN *et al.*, 2020).

Ainda sobre os medicamentos com atuação no SRAA, a associação sacubitril/valsartana representa uma nova classe terapêutica – inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina (ARNI). O primeiro fármaco da classe é o LCZ696, que é uma molécula que combina a valsartana e o sacubitril (inibidor da neprilisina) em uma única substância. Ao inibir a neprilisina, a degradação de peptídeos natriuréticos, da bradicinina e de outros peptídeos é diminuída. Por isso, os ARNI devem ser utilizados como terapêutica de primeira linha sempre que possível para pacientes com ICFEr. Foi descrito um pequeno risco de angioedema como possível efeito adverso (VARDENY *et al.*, 2014).

Estudos recentes evidenciaram que o tratamento com sacubitril/valsartana está associado a uma melhora significativa na qualidade de vida de pacientes frágeis com ICFEp, demonstrando seu potencial para personalização terapêutica (BUTT *et al.*, 2022). Paralelamente, as diretrizes da AHA/ACC/HFSA posicionam o sacubitril-valsartana como uma das opções terapêuticas recomendadas para pacientes com ICFEp, reforçando sua adesão às melhores práticas clínicas (HEIDENREICH *et al.*, 2022).

Dessa forma, o sacubitril-valsartana consolida-se como um aliado essencial no manejo da ICFEp, considerando a complexidade e a diversidade dos pacientes que vivem com essa condição.

Moduladores de contratilidade e da frequência cardíaca

Os betabloqueadores (BB) são medicamentos usados no tratamento de várias condições cardiovasculares, como hipertensão (HAS), infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmias e insuficiência cardíaca (IC). Eles atuam como antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos, provocando bradicardia e aumento do tempo de enchimento cardíaco. São classificados em três

gerações: primeira geração (propranolol), que bloqueia os receptores beta-1 e beta-2, causando efeitos como broncoconstrição e vasoconstrição; segunda geração (metoprolol, atenolol), com maior seletividade para os receptores beta-1, causando menos efeitos extracardíacos; e terceira geração (carvedilol), que bloqueia os receptores alpha-1, promovendo vasodilatação. Esses medicamentos oferecem benefícios significativos, como a redução do risco de novos infartos, melhora da função cardíaca, diminuição da mortalidade e hospitalizações em IC, controle da pressão arterial e estabilização das arritmias (MARTÍNEZ-MILLA *et al.*, 2019). Além disso, protegem o miocárdio após eventos agudos e reduzem o risco de complicações cardiovasculares. Embora eficazes, os betabloqueadores podem causar efeitos colaterais, como bradicardia, hipotensão, broncoconstrição, fadiga, disfunção sexual, depressão, alterações nos níveis de glicose e aumento de peso. A escolha e a dosagem devem ser personalizadas conforme a condição de cada paciente (VALE *et al.*, 2019).

Os BB baseados em evidências e, portanto, recomendados no tratamento de ICFEr são carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol (MADDOX *et al.*, 2024).

A ivabradina é um medicamento utilizado no tratamento de insuficiência cardíaca crônica e angina estável, com o principal efeito de reduzir a frequência cardíaca sem afetar a contratilidade do coração. Ela age no nó sinoatrial (nó SA), bloqueando a corrente If (corrente "funny"), responsável pela despolarização, controlando de forma seletiva a frequência cardíaca sem interferir na pressão arterial ou no bombeamento do coração (BAZOUKIS *et al.*, 2022). Na insuficiência cardíaca crônica, a ivabradina reduz o risco de hospitalizações em pacientes com frequência cardíaca elevada (≥ 70 bpm) e fração de ejeção reduzida ($\leq 35\%$). Para angina

estável, ela diminui a dor no peito ao reduzir a frequência cardíaca. Os efeitos colaterais mais comuns incluem bradicardia, distúrbios visuais (brilho ou halos ao redor das luzes), cefaleia e tontura (REED *et al.*, 2023).

Outros fármacos utilizados no tratamento de ICFe são os digitálicos (ou glicosídeos cardíacos), como a digoxina, os quais atuam diretamente sobre o coração, sendo amplamente usados no tratamento de arritmias, em especial de fibrilação atrial. O mecanismo de ação desses medicamentos envolve várias etapas, principalmente no nível celular e enzimático como a inibição da Na⁺/K⁺-ATPase, aumento do cálcio intracelular, efeito inotrópico positivo, aumento do tônus vagal, efeito sobre o sistema nervoso autônomo e efeito sobre a condução cardíaca. Seus efeitos terapêuticos são o aumento da contratilidade do coração, ajudando na insuficiência cardíaca, e a redução da frequência cardíaca, o que é útil na fibrilação atrial. Dentre os efeitos adversos, destaca-se a toxicidade digitálica, que pode levar a náuseas, vômitos, distúrbios visuais, arritmias e, em casos graves, a morte. A toxicidade é mais comum em pacientes com insuficiência renal ou em quem toma doses elevadas (DIG, 1997).

Terapias vasodilatadoras

A associação de hidralazina e nitrato foi a primeira terapia com vasodilatadores com benefícios clínicos para pacientes com IC, tendo sido utilizada principalmente na década de 1980. Atualmente, o contexto para a utilização dessa droga é diferente.

A combinação dos dois fármacos tem como objetivo a atenuação do trabalho ventricular realizado, principalmente do ventrículo esquerdo. Para isso, há uma redução do tônus da musculatura lisa vascular, reduzindo, assim, a resistência vascular periférica, a pré e a pós-carga, além de induzir remodelamento reverso, já

tendo sido demonstrados efeitos favoráveis na função ventricular esquerda e na mortalidade por IC. Os principais efeitos adversos são hipercalemia, alergias, tosse e angioedema. Os dois últimos decorrem do aumento de bradicinina e outras prostaglandinas (FIGUEIREDO *et al.*, 2022).

Atualmente, a associação dos dois medicamentos é utilizada principalmente em pacientes intolerantes à terapia farmacológica com IECA e ARA II por hipercalemia e perda de função renal, além de pacientes afrodescendentes classificados nas classes funcionais III e IV de acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA) (TOMASONI *et al.*, 2022).

Controle de congestão e alívio sintomático

Nesta categoria, destacam-se os diuréticos de alça e os tiazídicos. Os diuréticos de alça são antagonistas do cotransportador NKCC2, resultando no bloqueio da reabsorção de íons sódio, potássio e cloreto, no ramo ascendente espesso da alça de Henle, o qual é responsável por cerca de 20-25% da reabsorção do sódio filtrado, tornando essa classe a mais potente entre os diuréticos. Além disso, essa classe realiza redução da reabsorção de sódio e cloreto por uma variante do cotransportador NKCC2 na mácula densa, de modo a manter a taxa de filtração glomerular (TFG) preservada. O efeito principal esperado pelo uso dessa classe de medicamento é o aumento da diurese e consequente redução da volemia corporal, de modo a diminuir os sintomas de congestão ou de edema comumente observados em pacientes acometidos por IC. Os principais exemplos são furosemida, bumetanida e torsemida (NOVAK & ELLISON, 2022).

Uma grande parte dos pacientes com IC crônica necessita de doses orais de diuréticos de

alça para manter a volemia corporal e a estabilidade clínica, com as medicações sendo mais eficazes quando administradas mais de uma vez ao dia, por conta de suas rápidas meias-vidas. Ademais, essa classe é fundamental no manejo de pacientes acometidos por IC aguda, na qual eles usualmente possuem quadro de congestão grave e precisam de intervenção rápida. A ação desses medicamentos é fundamental para mitigar sintomas de dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna e edema que são comumente observados em pacientes com IC (FELKER *et al.*, 2020).

Acerca dos efeitos adversos mais observados em pacientes em uso de diuréticos de alça, a hipotensão, por conta do aumento da diurese e da vasodilatação justificada pela inibição do cotransportador NKCC1 vascular, é a principal consequência observada. Outros problemas que podem ser observados incluem hipocalemia, hiperuricemia, hipernatremia e, mais raramente, ototoxicidade (NOVAK & ELLISON, 2022).

Apesar de sua funcionalidade no manejo da IC, os diuréticos de alça não possuem grandes evidências científicas que embasam seu uso além da experiência clínica, sendo necessários mais estudos e ensaios clínicos que comprovem dosagens mais adequadas e a melhor forma de manejar pacientes em uso dessa classe de medicamentos (FELKER *et al.*, 2020).

Já em relação aos diuréticos tiazídicos, em seu mecanismo de ação, eles bloqueiam o simportador NCC, que envolve os íons sódio e cloreto, no túbulo contorcido distal (TCD). Por conta de seu local de atuação, são considerados diuréticos mais fracos, já que o TCD é responsável por somente cerca de 5-10% da reabsorção total do sódio filtrado. O desfecho final é a maior excreção de sódio e água e uma perda conjunta do íon potássio, com seu uso crônico, resultando em perda de cálcio e magnésio associadas. Os principais exemplos dessa classe de

medicamentos incluem hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida (NOVAK & ELLISON, 2022).

Antagonistas do receptor SGLT2

Os inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (iSGLT2) são medicamentos que demonstram benefícios na morbidade e mortalidade de pacientes com IC, tanto com FEVE reduzida como preservada, ao possuir ação nos túbulos proximais dos rins e impedir a reabsorção de sódio e glicose. Dessa maneira, os iSGLT2 atuam no controle glicêmico, auxiliam na perda de peso e, conseqüentemente, reduzem o estresse oxidativo e inflamações crônicas. A partir disso, esse medicamento gera alívio na carga metabólica do coração e atua nos mecanismos fisiopatológicos da IC, reduzindo a progressão da doença (XAVIER *et al.*, 2024).

De forma mais abrangente, essa classe, a qual tem como principal representante a dapagliflozina, também possui atuação renal, diminuindo a sobrecarga de volume ao promover natriurese e diurese osmótica, protegendo a função renal e melhorando a função vascular (XAVIER *et al.*, 2024).

Apesar de ser uma droga normalmente bem tolerada, o risco de infecções genitais e cetoacidose diabética deve ser monitorado, principalmente em pacientes com histórico de infecções recorrentes e doença renal crônica (XAVIER *et al.*, 2024).

Essa nova classe de medicamentos envolvida no tratamento da IC deve ser utilizada ao lado de outras drogas de indicação para um tratamento adequado, como bloqueadores e moduladores neuro-humorais. A decisão terapêutica deve ser individualizada para cada paciente a fim de garantir uma abordagem eficiente, tendo em vista os possíveis efeitos adversos citados.

Os iSGLT2 surgiram como uma inovação importante no manejo da ICFEp, independentemente da presença de diabetes, redefinindo o tratamento dessa condição. Os benefícios foram observados principalmente nos estudos EMPEROR-Preserved e DELIVER, que trouxeram evidências robustas para o uso dessa classe.

Do ponto de vista clínico, outra inovação dos iSGLT2 é sua segurança em pacientes com disfunção renal, uma comorbidade comum em ICFEp. Esses fármacos não apenas são bem tolerados em estágios iniciais de insuficiência renal, mas também demonstram desaceleração da progressão da doença renal, ampliando seu perfil de aplicabilidade em populações vulneráveis.

O impacto dos iSGLT2 na ICFEp representou um marco transformador, consolidando-os como a primeira classe farmacológica com benefícios claros e consistentes nessa população. Suas indicações já foram incorporadas às diretrizes da ESC e da AHA como terapia de classe I. Estudos futuros continuam a explorar seus benefícios em subgrupos específicos, como pacientes com fração de ejeção levemente reduzida (40-49%) e aqueles com insuficiência renal avançada.

Medicamentos para comorbidades

O manejo das etiologias da ICFEp e comorbidades, como hipertensão, diabetes, doença arterial coronariana, obesidade, anemia, doença renal crônica, é essencial para evitar a progressão da doença e reduzir hospitalização. Até o momento, a empagliflozina é a única terapia farmacológica com dados robustos de randomização que apoiem seus benefícios na ICFEp. Contudo, como discutido acima, uma combinação de diuréticos, ARMs e iSGLT2 pode reduzir a mortalidade e a hospitalização em pacientes com ICFEp. Serão necessários outros ensaios controlados randomizados investigando

novas terapias para a ICFEp (CORREIA & MESQUITA, 2022).

Dispositivos de assistência ventricular

Pacientes com IC podem evoluir e desenvolver IC avançada, com sintomas que dificultam a realização das atividades diárias e que, mesmo com a terapia médica tradicional, aumentam o número de hospitalizações e mortes decorrentes da IC. Duráveis dispositivos de assistência ventricular esquerda podem ser uma alternativa viável para o tratamento de pacientes com fração de ejeção reduzida no ventrículo esquerdo.

A *Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure* (REMATCH) avaliou a primeira geração de dispositivo de assistência ventricular esquerda (*Heart mate*) comparada com a terapia médica e demonstrou uma taxa de sobrevivência no grupo com o dispositivo e de 8% no grupo com a terapia médica ideal em um período de 2 anos (MEHRA *et al.*, 2022). Isso representou uma relevante melhora na sobrevida de pacientes com IC avançada não elegíveis para transplantes. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou, em 2017, a terceira geração de dispositivos de assistência ventricular esquerda (*Heart mate 3*) para o suporte hemodinâmico de curto prazo de pacientes com IC refratária avançada, incluindo aqueles que esperam o transplante ou estão em recuperação miocárdica, aprovando em 2018 o mesmo dispositivo para o suporte hemodinâmico de longo prazo.

A utilização de cardioversor-desfibrilador implantável tornou-se o procedimento padrão para o tratamento e prevenção de morte súbita em pacientes com doenças cardíacas. A principal indicação para o uso desses dispositivos é a prevenção primária e secundária de mortes súbitas. Os grupos mais avaliados em relação ao

uso do dispositivo são pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, sendo subdivididos em doenças cardiovasculares isquêmicas e não isquêmicas.

Terapias de ressincronização cardíaca

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) é outro tratamento avançado para pacientes com IC, especialmente aqueles com FEVE reduzida e evidências de dissincronia ventricular. A TRC é uma terapia por dispositivo muito bem estabelecida para essas situações, sendo aprovada pela primeira vez pela FDA em 2001.

Ensaio clínicos randomizados demonstraram que a TRC reduziu a morbidade e a mortalidade, melhorou a capacidade de exercícios, a qualidade de vida e o *status* funcional em pacientes de NYHA das classes III e IV. Com pacientes da NYHA de classe II, a TRC também reduziu a morbidade e mortalidade. Essa terapia proporcionou remodelação reversa, ocasionando a melhora da função e estrutura cardíaca e reduziu a regurgitação tricúspide independente da classe funcional da NYHA. Essas melhorias são mais significativas em pacientes que apresentam bloqueio do ramo esquerdo (BRE) e intervalo QRS mais largo (≥ 150 milissegundos), embora tais resultados também possam ocorrer em pacientes com QRS mais estreitos (120-149 milissegundos).

As diretrizes indicam o uso da TRC com base em vários fatores, que incluem a duração e a morfologia do QRS. Outrossim, a recomendação mais clara para o uso da terapia inclui fatores como fração de ejeção ventricular esquerda menor ou igual a 35%, BRE, ritmo sinusal, QRS maior ou igual a 150 milissegundos e sintomas da classe II ou III ou IV da NYHA. Existem outras recomendações mais sutis para o uso de TRC, por isso, o caso de cada paciente deve ser analisado e avaliado de forma individual.

Uma contraindicação para o uso da terapia envolve pacientes com intervalo QRS encurtado (ABRAHAM, 2021).

Transplante cardíaco

O transplante cardíaco (TC) tem sido a terapia padrão-ouro para pacientes selecionados, tendo demonstrado melhora na qualidade de vida e longevidade em comparação com métodos tradicionais. A avaliação pré-operatória para o TC conta com a seleção adequada dos pacientes, em virtude do número limitado de doadores disponíveis. A radiografia de tórax é utilizada como o primeiro exame de imagem para encontrar contraindicações à realização do TC. Dentre elas, está a presença de infecção ativa ou malignidade, pois os riscos de avanço da infecção ou de progressão tumoral aumentam com o uso da imunossupressão.

A seleção correta dos pacientes é fundamental para bons resultados e melhora nas condições pós-operatórias. A sobrevivência de um ano após transplante cardíaco é agora $> 90\%$ com uma sobrevivência média de 12,2 anos (TRUBY & ROGERS, 2020). Pacientes que utilizaram um dispositivo assistente ventricular esquerdo (*Heart mate 3*) apresentaram uma sobrevivência média de 7,1 anos e tiveram mais hospitalizações em comparação com os pacientes que passaram por TC. Até o presente momento as taxas de sobrevida são superiores em pacientes após o TC.

Programas de reabilitação cardíaca

A ICFEp comumente apresenta fadiga muscular e dispneia aos pequenos esforços, o que limita a realização de atividades diárias e reduz a qualidade de vida, visto que essa síndrome clínica engloba alguns sistemas, como o neuro-hormonal, o musculoesquelético e o imunológico (CARVALHO *et al.*, 2020). Nesse sentido, é recomendado iniciar a reabilitação cardíaca

desde o evento cardiovascular, sendo dividida em fases:

- Fase 1 (intra-hospitalar): compreende um programa de intervenção, cujas ações incluem explicar como prevenir complicações, instruir sobre medicações e dieta balanceada, orientar no cuidado da saúde mental e iniciar exercícios físicos leves e supervisionado para o paciente adequadamente compensado, neutralizando os efeitos da imobilidade por internação hospitalar. É importante ressaltar que a prescrição para a realização de atividade física deve ser avaliada individualmente, independentemente de ser paciente clínico ou cirúrgico, sendo sempre seus sinais vitais monitorizados, como pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de O₂. Além disso, os exercícios aeróbios contínuos e intercalados, realizados preferencialmente duas vezes por dia com duração de 20 minutos, são considerados padrão-ouro, mas alguns pacientes podem apresentar restrições, sendo necessária, em muitos casos, a eletroestimulação periférica para reforço muscular (PAPA *et al.*, 2020).

- Fase 2 (reabilitação ambulatorial): considerada como fase de recuperação. É recomendado que o paciente siga com o tratamento em centros de reabilitações ou clínicas, com intuito de manter os exercícios supervisionados, com progressão personalizada e acompanhado da equipe multiprofissional, como fisioterapeutas e educadores físicos, aumentando a capacidade cardiovascular funcional e impedindo sobrecarga. Alguns fatores são de importante análise: avaliação da marcha e equilíbrio, habilidades para executar atividades básicas, força muscular na inspiração e a força muscular periférica. Nesse sentido, os principais exercícios recomendados são aeróbicos realizados 3-5 vezes por semana, iniciando de forma progressiva até chegar em 60 minutos diários, e exercícios re-

sistidos executados 1-2 dias por semana, 1-3 séries com no máximo 15 repetições, utilizando entre 8 e 10 tipos diferentes de exercícios, sempre optando por aparelhos seguros e confortáveis, como bandas elásticas, halteres, máquinas de musculação etc. Ademais, o treinamento muscular deve ser feito diariamente durante 30 minutos, também utilizando alongamentos estáticos e dinâmicos (PAPA *et al.*, 2020).

- Fase 3 (manutenção): após a reabilitação intensiva, o programa torna-se mais flexível e menos supervisionado, sendo o foco garantir a saúde cardiovascular a longo prazo. É importante realizar o acompanhamento periódico de um profissional, para manutenção do plano de reabilitação de acordo com o necessário, sendo essencial a persistência dos hábitos saudáveis adquiridos, da dieta balanceada e o controle de fatores de risco, como hipertensão, diabetes e colesterol elevado (CARVALHO *et al.*, 2020).

Controle do estilo de vida

A prática regular de exercício físico tem sido associada à redução da hospitalização, melhora da capacidade funcional, da aptidão cardiorrespiratória e da qualidade de vida e controle da sintomatologia em pacientes com ICfEp. Ademais, a alimentação adequada e balanceada é essencial, principalmente com restrição ou redução, visto que alguns alimentos oferecem altas doses de oligoelementos que são prejudiciais, como a sobrecarga de sódio, que pode piorar a retenção de líquidos e aumentar o esforço cardíaco.

Desse modo, alguns fatores de risco também precisam ser evitados, como a obesidade, que faz a IC sofrer certa progressão, e patologias, a exemplo da hipertensão e de diabetes. Por fim, os cuidados com a saúde mental, a redução de estresse e o abandono de hábitos nocivos, como tabagismo e alcoolismo, são cruciais na abordagem terapêutica (GEORGESCU *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A IC apresenta-se como um dos mais importantes desafios para a medicina contemporânea, por sua complexidade, elevada prevalência e consequências na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, as inovações terapêuticas farmacológicas, como a introdução dos iSGLT2 e sacubitril/valsartana, oferecem redução da mortalidade, hospitalização e melhora da qualidade de vida. Destacam-se também o vericiguat e o omecantiv mecarbil, que mostram benefícios promissores em subgrupos específicos de maior risco.

Intervenções não farmacológicas e mecânicas, como os dispositivos de assistência ventricular (VADs), têm fornecido suporte hemodinâmico vital para pacientes em estado crítico, aumentando a sobrevida. Já a terapia de ressin-

cronização cardíaca apresenta eficiência na redução da dissincronia ventricular e na melhora da função cardíaca, reduzindo a mortalidade e melhorando os sintomas. O transplante cardíaco tem sido o padrão-ouro para pacientes selecionados, demonstrando melhora na qualidade de vida e longevidade, com a seleção correta, sendo de suma importância para bons resultados.

Portanto, as inovações na terapia de IC, associadas à capacidade dos profissionais de saúde para integrá-las de forma eficaz na prática clínica, serão importantes para a melhoria do prognóstico dos pacientes. As opções farmacológicas modernas demonstram impacto relevante na redução da morbimortalidade, enquanto medidas não farmacológicas complementam o manejo, a fim de garantir adequada qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, W.T. Cardiac resynchronization therapy and cardiac contractility modulation in patients with advanced heart failure: how to select the right candidate? *Heart Failure Clinics*, v. 17, p. 599, 2021. doi: 10.1016/j.hfc.2021.05.005.
- BAZOUKIS, G. *et al.* Ivabradine: pre-clinical and clinical evidence in the setting of ventricular arrhythmias. *Hippokratia*, v. 26, p. 49, 2022.
- BUTT, J.H. *et al.* Sacubitril/valsartan and frailty in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 80, p. 1130, 2022. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.037.
- CARVALHO, T. *et al.* Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, p. 943, 2020. doi: 10.36660/abc.20200407.
- COHEN, J.B. *et al.* Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone. *JACC Heart Failure*, v. 8, p. 172, 2020. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
- CORREIA, E.T.O. & MESQUITA, E.T. Novidades e reflexões sobre o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 119, p. 627, 2022. doi: 10.36660/abc.20210753.
- DeVORE, A.D. *et al.* Effect of a hospital and postdischarge quality improvement intervention on clinical outcomes and quality of care for patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*, v. 326, p. 314, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.8844.
- DIGITALIS INVESTIGATION GROUP - DIG. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*, v. 336, p. 525, 1997. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
- FELKER, G.M. *et al.* Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, p. 1178, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.059.
- FIGUEIREDO, V.M.S. *et al.* Farmacocinética, mecanismo de ação e efeitos adversos dos principais fármacos utilizados no tratamento da IC: uma visão prática para o cardiologista clínico. *ABC Heart Failure & Cardiomyopathy*, v. 2, p. 4, 2022. doi: 10.36660/abchf.20220002.
- GEORGESCU, O.S. *et al.* Alcohol consumption and cardiovascular disease: a narrative review of evolving perspectives and long-term implications. *Life*, v. 14, 2024. doi: 10.3390/life14091134.
- HEIDENREICH, P.A. *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*, v. 145, p. 895, 2022. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062.
- MADDOX, T.M. *et al.* 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: a Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 83, p. 1444, 2024. doi: 10.1016/j.jacc.2023.12.024.
- MARTÍNEZ-MILLA, J. *et al.* Role of beta-blockers in cardiovascular disease in 2019. *Revista Espanola de Cardiologia*, v. 72, p. 844, 2019. doi: 10.1016/j.rec.2019.04.014.
- 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.
- MEHRA, M.R. *et al.* Five-year outcomes in patients with fully magnetically levitated vs axial-flow left ventricular assist devices in the MOMENTUM 3 randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, v. 328, p. 1233, 2022. doi: 10.1001/jama.2022.16197.
- NOVAK, J.E. & ELLISON, D.H. Diuretics in states of volume overload: core curriculum 2022. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 80, p. 264, 2022. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.029.
- OLIVEIRA JÚNIOR, MT. *et al.* Novos fármacos no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: vericiguat e omecamtiv mecarbil. *ABC Heart Failure & Cardiomyopathy*, v. 2, p. 50, 2022. doi: 10.36660/abchf.20220009.
- PAPA, V. *et al.* Reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico na insuficiência cardíaca - fase hospitalar e ambulatorial. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, v. 30, p. 264, 2020. doi: 10.29381/0103-8559/20203002264-72.
- PATTI, A. *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation programs in heart failure patients. *Heart Failure Clinics*, v. 17, p. 263, 2021. doi: 10.1016/j.hfc.2021.01.007.

PITT, B. *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, v. 355, p. 1582, 2000. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02213-3.

PITT, B. *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.: randomized aldactone evaluation study investigators. *The New England Journal of Medicine*, v. 341, p. 709, 1999. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.

REED, M. *et al.* Ivabradine. *StatPearls*, 2023.

TOMASONI, D. *et al.* Aiming at harmony: comparing and contrasting international HFrEF guidelines. *European Heart Journal Supplements*, v. 24, 2022. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac124.

TRUBY, L.K. & ROGERS, J.G. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Failure*, v. 8, p. 523, 2020. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014.

VALE, G.T. *et al.* Three generations of β -blockers: history, class differences and clinical applicability. *Current Hypertension Reviews*, v. 15, p. 22, 2019. doi: 10.2174/1573402114666180918102735.

VARDENY, O. *et al.* Combined neprilysin and reninangiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Failure*, v. 2, p. 663, 2014. doi: 10.1016/j.jchf.2014.09.001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global health estimates: life expectancy and leading causes of death and disability. World Health Organization, 2021.

XAVIER, F.Q. *et al.* Os efeitos dos inibidores da SGLT2 na redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, p. 884, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n9p884-899.