

Farmacoterapia da Insuficiência Cardíaca

Beatriz Martins Gonçalves Piteira Fragoso

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2025



Farmacoterapia da Insuficiência Cardíaca

Beatriz Martins Gonçalves Piteira Fragoso

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2025

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Farmacoterapia da Insuficiência Cardíaca

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente identificados no texto e constam na listagem de referências incluídas.

Faro, setembro de 2025,

Beatriz Martins Gonçalves Piteira Fragoso

Copyright© 2025 Beatriz Martins Gonçalves Piteira Fragoso

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

Esta Dissertação significa o final de um dos percursos mais importantes, bonitos e desafiantes da minha vida. Foram cinco anos de muitas gargalhadas, choros, momentos bonitos e difíceis, mas que guardo com muito carinho.

À maior e melhor Academia do Sul, à Universidade do Algarve, por me ter proporcionado os melhores momentos da minha vida e por me ter ajudado a crescer muito a nível pessoal. Saio desta casa, uma pessoa mais madura, resiliente e com um enorme crescimento pessoal.

Ao Professor Doutor Jaime Conceição, por ter aceitado o meu convite para me orientar nesta Dissertação. Sempre foi um excelente professor e pessoa, sempre disponível para me ajudar. Estarei sempre grata por tê-lo comigo nesta etapa.

A todos os professores, por terem feito parte deste meu percurso e por me terem deixado um pouco de si. Aprendi imenso com todos, o meu obrigada.

Aos meus pais, quero agradecer por tudo o que sempre fizeram por mim e por me apoiarem nos momentos mais difíceis. Sem eles não seria a pessoa que sou hoje, estarei sempre grata. Sei que estão muito orgulhosos do meu percurso e da pessoa que me tornei.

Ao meu irmão, a melhor pessoa que tenho na minha vida por ser sempre um ombro amigo, mesmo longe. Sei que sou um exemplo para ele e isso deixa-me muito orgulhosa.

À minha tia, que é a minha segunda mãe, madrinha e amiga por me apoiar, por estar sempre presente em todas as etapas da minha vida e por ser a minha confidente. Sei que sou um grande orgulho para ela.

Aos meus primos, por estarem presentes na minha vida e verem-me como um exemplo.

Aos meus avós, não poderia deixá-los mais orgulhosos e isso deixa-me muito feliz.

Ao meu tio Neco e Toi por acompanharem todas as etapas da minha vida.

Aos meus amigos de infância, os de sempre, aqueles que por vezes não compreendiam as minhas obrigações enquanto estudante, mas que sempre me apoiaram em tudo mesmo longe. Sei que estão muito orgulhosos pela amiga ter alcançado esta etapa.

Ao Bernardo, à Joana e ao Rogério, os amigos que a Universidade me deu e levo para a vida. Foram o meu maior pilar nestes cinco anos, foram a minha família no Algarve, passei os melhores momentos e os menos bons com eles. Obrigada por terem vivido comigo uma das melhores fases da minha vida e me terem aturado nos dias mais difíceis. A nossa amizade permanecerá para sempre. À tia Patrícia por ser o colo de mãe que precisei e por ter embarcado nas nossas loucuras.

À Farmácia Fialho, por me receberem sempre de braços abertos e dispostos a ajudar em tudo. Em especial, quero agradecer à Dra. Teresa Marreiros por todo o conhecimento transmitido e todos os momentos vividos. É uma pessoa fundamental para o início da minha carreira enquanto farmacêutica, devo-lhe tudo.

O meu muito obrigada a todas as minhas pessoas!

RESUMO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma doença caracterizada pelo anormal funcionamento do coração, ou seja, este não consegue bombear sangue suficiente para atender às necessidades do organismo. A patologia é dividida em quatro estágios, designadamente, A, B, C e D, consoante a gravidade dos sintomas clínicos.

Nos países europeus, a incidência média desta doença é de 3,2 casos por cada 1000 pessoas por ano e a prevalência é de 17,2 casos por cada 1000 pessoas. A nível global, estima-se que mais de 37 milhões de pessoas apresentem IC. Em Portugal, a doença afeta cerca de 5,2% da população adulta, o que equivale a mais de 400000 pessoas, e tem tendência a aumentar devido ao envelhecimento acentuado da população.

Esta patologia apresenta diversos fatores de risco, tais como hipertensão arterial, diabetes, doença renal crónica, doença arterial coronária, doença da válvula aórtica, fibrilhação auricular, cancro, comprometimento cognitivo e demência, entre outros. No que diz respeito aos sintomas, destacam-se a dispneia e a fadiga, que podem limitar o exercício físico, e a retenção de líquidos que pode originar edema.

Com base nas considerações anteriores, os objetivos principais desta Dissertação são os seguintes: i) apresentar a definição e classificação da IC; ii) averiguar a incidência e a prevalência desta doença na população; iii) mencionar os sinais e sintomas, fatores de risco, fisiopatologia e diagnóstico; iv) referir a abordagem farmacológica (isto é, algoritmo de tratamento farmacoterapêutico, fármacos utilizados atualmente e fármacos em desenvolvimento); v) descrever as indicações terapêuticas, efeitos indesejáveis, contraindicações, posologia, modo de administração e propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas para os principais fármacos; e vi) evidenciar a intervenção do farmacêutico. Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de várias fontes bibliográficas, nomeadamente, artigos científicos, *guidelines* e livros técnicos.

Concluiu-se que os fármacos mais relevantes para o tratamento da IC são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas do recetor da angiotensina II, bloqueadores adrenérgicos β , antagonistas da aldosterona, sacubitril + valsartan e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2. Além disso, salienta-se a importância da intervenção farmacêutica na gestão da patologia e da farmacoterapia instituída.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Fisiopatologia; Farmacoterapia; Farmacêutico.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a disease characterized by abnormal heart function, meaning it cannot pump enough blood to meet the body's needs. The condition is divided into four stages, namely, A, B, C, and D, depending on the severity of clinical symptoms.

In European countries, the average incidence of this disease is 3.2 cases per 1,000 people per year, and the prevalence is 17.2 cases per 1,000. Globally, it is estimated that more than 37 million people have HF. In Portugal, the disease affects approximately 5.2% of the adult population, equivalent to more than 400,000 people, and is expected to increase due to the population's aging.

This condition presents several risk factors, such as high blood pressure, diabetes, chronic kidney disease, coronary artery disease, aortic valve disease, atrial fibrillation, cancer, cognitive impairment, and dementia, among others. Regarding symptoms, dyspnoea and fatigue, which can limit physical exercise, and fluid retention, which can lead to oedema, stand out. Symptoms include dyspnoea and fatigue, which can limit physical exercise, and fluid retention, which can lead to oedema.

Based on the above considerations, the main objectives of this Dissertation are: i) to present the definition and classification of HF; ii) to assess the incidence and prevalence of this disease in the population; iii) to mention the signs and symptoms, risk factors, pathophysiology, and diagnosis; iv) to refer to the pharmacological approach (i.e., pharmacotherapeutic treatment algorithm, currently used drugs, and drugs in development); v) to describe the therapeutic indications, undesirable effects, contraindications, posology, method of administration, and pharmacokinetic and pharmacodynamic properties for the main drugs; and vi) to highlight the role of the pharmacist. Regarding the methodology, a documentary analysis of various bibliographic sources was used, namely, scientific articles, guidelines, and technical books.

It was concluded that the most relevant drugs for the treatment of HF are angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, β -adrenergic blockers, aldosterone antagonists, sacubitril + valsartan, and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Furthermore, the importance of pharmaceutical intervention in the management of the pathology and the pharmacotherapy instituted is highlighted.

Keywords: Heart Failure; Pathophysiology; Pharmacotherapy; Pharmacist.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Quadros	xi
Lista de Abreviaturas	xiii
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos	2
1.2. Metodologia	2
2. Insuficiência Cardíaca	3
2.1. Definição e classificação.....	3
2.2. Incidência e Prevalência	4
2.3. Sinais e Sintomas	5
2.4. Fatores de Risco	6
2.5. Fisiopatologia.....	7
2.5.1 Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado.....	9
2.5.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	10
2.5.3. Péptidos Natriuréticos.....	10
2.5.4. Supressão Solúvel da tumorigênese-2.....	12
2.5.5. Galectina-3	13
2.5.6. Citocinas	13
2.5.7. Neutrófilos.....	15
2.5.8. Proteína C reativa.....	16
2.5.9. Troponina T Cardíaca	16
2.6. Diagnóstico	16
2.6.1. Ecocardiografia.....	17
2.6.2. Ressonância Magnética Cardíaca.....	17
2.6.3. Exames Hemodinâmicos Evasivos.....	18
3. Abordagem Farmacológica.....	19
3.1. Algoritmo de Tratamento da Insuficiência Cardíaca Crônica.....	19
3.2. Algoritmo de Tratamento da Insuficiência Cardíaca Aguda.....	21
3.3. Algoritmo de Tratamento na Insuficiência Cardíaca com comorbidades.....	22
3.4. Fármacos Utilizados	28

3.4.1. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina	28
3.4.2. Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II.....	32
3.4.3. Sacubitril e Valsartan	35
3.4.4. β -Bloqueadores	37
3.4.5. Antagonistas da Aldosterona	40
3.4.6. Inibidores do Co-Transportador de Sódio-Glucose do tipo II	43
3.4.7. Diuréticos da Ansa	44
3.4.8. Inotrópicos	46
3.4.9. Levossimendano.....	49
3.4.10. Ivabradina	50
3.4.11. Hidralazina e Nitratos.....	51
3.4.12. Vericiguat	53
3.4.13. Trimetazidina	53
3.4.14. Agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1)	54
4. Fármacos em investigação.....	57
5. Medidas não farmacológicas	58
6. Intervenção Farmacêutica	59
7. Conclusão.....	61
8. Referências bibliográficas.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Estádios da IC..	4
Figura 2.2 Fatores de risco da IC..	7
Figura 2.3 Biomarcadores fisiopatológicos na IC.	9
Figura 2.4 Processamento dos biomarcadores dos péptidos natriuréticos do tipo B e NT-proBNP.....	11
Figura 2.5 Processo de depuração dos NP..	12
Figura 3.1 Algoritmo de tratamento da IC crónica..	20
Figura 3.2 Algoritmo de tratamento na IC aguda.....	22
Figura 3.3 Algoritmo de tratamento da IC com edema..	23
Figura 3.4 Algoritmo de tratamento da IC com hipertensão pulmonar..	24
Figura 3.5 Algoritmo de tratamento da IC com diabetes..	25
Figura 3.6 Algoritmo de tratamento da IC com obesidade..	26
Figura 3.7 Algoritmo de tratamento da IC com DRC..	27
Figura 3.8 Estrutura química do captopril.....	29
Figura 3.9 Estrutura química do enalapril.....	30
Figura 3.10 Estrutura química do ramipril.....	31
Figura 3.11 Estrutura química do lisinopril.....	32
Figura 3.12 Estrutura química do losartan.....	33
Figura 3.13 Estrutura química do valsartan.....	34
Figura 3.14 Estrutura química do candesartan.....	34
Figura 3.15 Estrutura química do sacubitril..	35
Figura 3.16 Estrutura química do bisoprolol.	38
Figura 3.17 Estrutura química do carvedilol.	38
Figura 3.18 Estrutura química do metoprolol.....	39
Figura 3.19 Estrutura química do atenolol.....	40
Figura 3.20 Estrutura química da espirolactona.....	41
Figura 3.21 Estrutura química da eplerenona..	42
Figura 3.22 Estrutura química da dapagliflozina.	43
Figura 3.23 Estrutura química da empagliflozina..	44
Figura 3.24 Estrutura química da furosemida.....	45
Figura 3.25 Estrutura química da digoxina.	47
Figura 3.26 Estrutura química da dobutamina.....	48
Figura 3.27 Estrutura química da milrinona.....	48
Figura 3.28 Estrutura química do levossimendano..	49

Figura 3.29 Estrutura química da ivabradina.....	51
Figura 3.30 Estrutura química da hidralazina.....	52
Figura 3.31 Estrutura química do dinitrato de isossorbida..	52
Figura 3.32 Estrutura química da nitroglicerina.....	52
Figura 3.33 Estrutura química do vericiguat.....	53
Figura 3.34 Estrutura química da trimetazidina.....	54
Figura 3.35 Estrutura química do semaglutido.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1 Classificação da IC pela NYHA (19).	5
Quadro 3.1 Titulação da dose de enalapril no tratamento da insuficiência cardíaca..	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC – *American College of Cardiology*

AHA – *American Heart Association*

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

Ang I – Angiotensina I

Ang II – Angiotensina II

ANP – Péptido natriurético atrial

ARA II – Antagonistas do recetor da angiotensina II

ARM – Antagonistas dos recetores mineralocorticóides

AVC – Acidente vascular cerebral

AVP – Sistema arginina-vasopressina

BNP – Péptido natriurético cerebral

CHIP – Hematopoiese clonal de potencial indeterminado

CNP – Péptido natriurético do tipo C

DAC – Doença arterial coronária

DAMP – Moléculas associadas a danos celulares

DCV – Doenças cardiovasculares

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

DRC – Doença renal crónica

DVH – Doença valvular cardíaca

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

ECA – Enzima conversora de angiotensina

FC – Frequência cardíaca

FE_{mr} – Fração de ejeção média

FE_p – Fração de ejeção preservada

FE_r – Fração de ejeção reduzida

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Gal-3 – Galectina-3

GLP-1 – Agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon

GMPc – Guanosina monofosfato cíclico

HCN – Canais de cianeto de hidrogénio

HFSA – *Heart Failure Society of America*

HP – Hipertensão pulmonar

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca
ICA – Insuficiência cardíaca aguda
ICC – Insuficiência cardíaca crónica
IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IL-1 – Interleucina-1
IL-6 – Interleucina-6
IMC – Índice de massa corporal
IRA – Insuficiência respiratória aguda
NO – Óxido nítrico
NP – Péptido natriurético
NT-pro BNP – Péptido natriurético do tipo B N-terminal
NYHA – *New York Heart Association*
PA – Pressão arterial
PAMP – Moléculas associadas a patógenos
PCR – Proteína C reativa
RCH – Cateterismo cardíaco direito
RM – Recetor mineralocorticoide
RMC – Ressonância magnética cardíaca
ROS – Espécies reativas de oxigénio
RTG – Realce tardio com gadolínio
Sgc – Estimuladores da guanilato ciclase solúvel
SGLT2 – Inibidor do co-transportador de sódio e glucose do tipo II
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
Sst2 – Recetor solúvel
ST2 – Supressão solúvel da tumorigênese-2
ST2L – Recetor ligado à membrana
TMZ – Trimetazidina
TNF- α – Fator de necrose tumoral α
TRC – Terapia de ressincronização cardíaca

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Cardiovasculares (DCV), permanecem há mais de três décadas, a principal causa de morte a nível mundial, sendo responsáveis por cerca de 29,5 milhões de óbitos em 2021, o que representa aproximadamente um terço de todas as mortes globais (1). A redução nas taxas de mortalidade tem sido significativa em países de alto rendimento, enquanto mais de 80% das mortes por DCV ocorrem em países de baixo e médio rendimento (2).

As DCV representam um grande problema de saúde pública a nível global (1). Estas podem incluir a insuficiência cardíaca (IC), o enfarte agudo do miocárdio (EAM), a fibrilhação auricular (FA) e a aterosclerose (3).

A IC é uma doença que resulta de patologias cardíacas e não cardíacas em que o coração é incapaz de bombear o sangue para a satisfazer as necessidades do organismo alterando a sua estrutura e função ventricular (4). Esta doença afeta cerca de 64 milhões de pessoas a nível mundial (5). Os dados epidemiológicos desta patologia estão em constante mudança, devido às evoluções no tratamento e variações no acesso aos cuidados de saúde. Em países desenvolvidos, a incidência da IC tem vindo a diminuir, no entanto, a prevalência continua a aumentar devido ao envelhecimento da população e ao aumento dos fatores de risco. Este aumento na prevalência é cada vez mais observado em adultos mais jovens. Relativamente aos países em desenvolvimento, não existem dados epidemiológicos suficientes para uma análise e comparação com os países desenvolvidos (6).

De acordo com as diretrizes de *American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Failure of Society American 2022 (AHA/ACC/HFSA)* são fornecidas evidências científicas para o tratamento da IC que irão melhorar a qualidade de vida bem como atender a todas as necessidades dos pacientes (7).

O farmacêutico, como especialista máximo do medicamento, dentro deste tema, apresenta um papel importante na prevenção, educação à população, promoção da adesão à terapêutica, controlo dos sintomas, e na segurança e efetividade da farmacoterapia (8).

1.1. Objetivos

Os objetivos principais desta Dissertação são os seguintes: i) apresentar a definição e classificação da IC; ii) averiguar a incidência e a prevalência desta doença na população; iii) mencionar os sinais e sintomas, fatores de risco, fisiopatologia e diagnóstico; iv) referir a abordagem farmacológica (isto é, algoritmo de tratamento farmacoterapêutico, fármacos utilizados atualmente e fármacos em desenvolvimento); v) descrever as indicações terapêuticas, efeitos indesejáveis, contraindicações, posologia, modo de administração e propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas para os principais fármacos; e vi) evidenciar a intervenção do farmacêutico na gestão da doença e da farmacoterapia.

1.2. Metodologia

Para a realização da presente Dissertação, recorreu-se à análise documental de várias fontes bibliográficas, nomeadamente, artigos científicos, *guidelines* e livros técnicos. Consultou-se a base de dados *PubMed* e os artigos foram selecionados através das seguintes palavras-chave: “IC”; “fisiopatologia”; “farmacoterapia”; “tratamento”; “manifestações clínicas”; “sintomas”; “diagnóstico”; “incidência”; “prevalência”; “fatores de risco”; “farmacêutico” e “intervenção farmacêutica”. Os documentos foram selecionados consoante o conteúdo do título, do resumo e do ano de publicação, preferindo-se as publicações mais recentes. O período de pesquisa iniciou em 1 de fevereiro de 2025 e terminou em 31 de julho de 2025.

2. Insuficiência Cardíaca

2.1. Definição e classificação

A IC é uma doença, com diferentes etiologias e mecanismos fisiopatológicos, que é definida pela incapacidade do coração em bombear sangue para atender às necessidades do organismo, levando à falta de oxigênio (9). Isto deve-se aos valores elevados de péptidos natriuréticos (NP) e/ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica (10). Esta patologia afeta a qualidade de vida dos pacientes, causa hospitalizações frequentes e aumenta o risco de morte prematura (11).

A IC pode ser dividida em IC Crônica (ICC) e IC Aguda (ICA). A ICC é um conjunto de sintomas e sinais que resultam de qualquer comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular ou ejeção de sangue (12). A ICA é causada por alterações hemodinâmicas centrais, como, redução do débito cardíaco, aumento da resistência vascular e aumento das pressões pulmonares (13).

Pode ainda ser classificada através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), como IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), IC com fração de ejeção média (ICFEmr) e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) (14):

- ICFEr: IC com FEVE \leq 40%;
- ICFEmr: IC com FEVE 41-49%;
- ICFEp: IC com FEVE \geq 50%.

A ICFEp representa cerca de metade de todos os casos de IC, uma vez que existe um aumento do envelhecimento da população que apresenta outras comorbidades, como é o caso da diabetes e da obesidade (15).

A FEVE é uma medida dependente da carga, ou seja, o mesmo paciente pode apresentar diferentes valores de FEVE com base no seu estado hemodinâmico. Para definir a função ventricular esquerda, são necessários parâmetros como o FEVE e como a ICFEp. Sabendo que a definição de ICFEp refere a ausência de redução da FEVE, vários estudos mostram a presença de anormalidades sistólicas, como a diminuição sistólica do plano anular mitral e da velocidade de ejeção sistólica do anel mitral (16).

Os sintomas de doenças cardíacas definidos pelo ACC/AHA, destacam a sua evolução e progressão, sendo que os estágios mais avançados estão associados a uma menor taxa de sobrevivência. As intervenções terapêuticas em cada fase têm objetivos específicos (**Figura 2.1**): no estágio A, o foco é na modificação dos fatores de risco; no

estágio B procura-se tratar estes fatores de forma a prevenir a IC; e nos estágios C e D as estratégias visam reduzir os sintomas, a morbidade e a mortalidade (7). Os estágios da IC foram redefinidos para incluir o conceito de pré-IC, que engloba pacientes assintomáticos que apresentam alterações estruturais ou funcionais no coração, ou que possuem níveis elevados de NP ou troponina cardíaca (17).

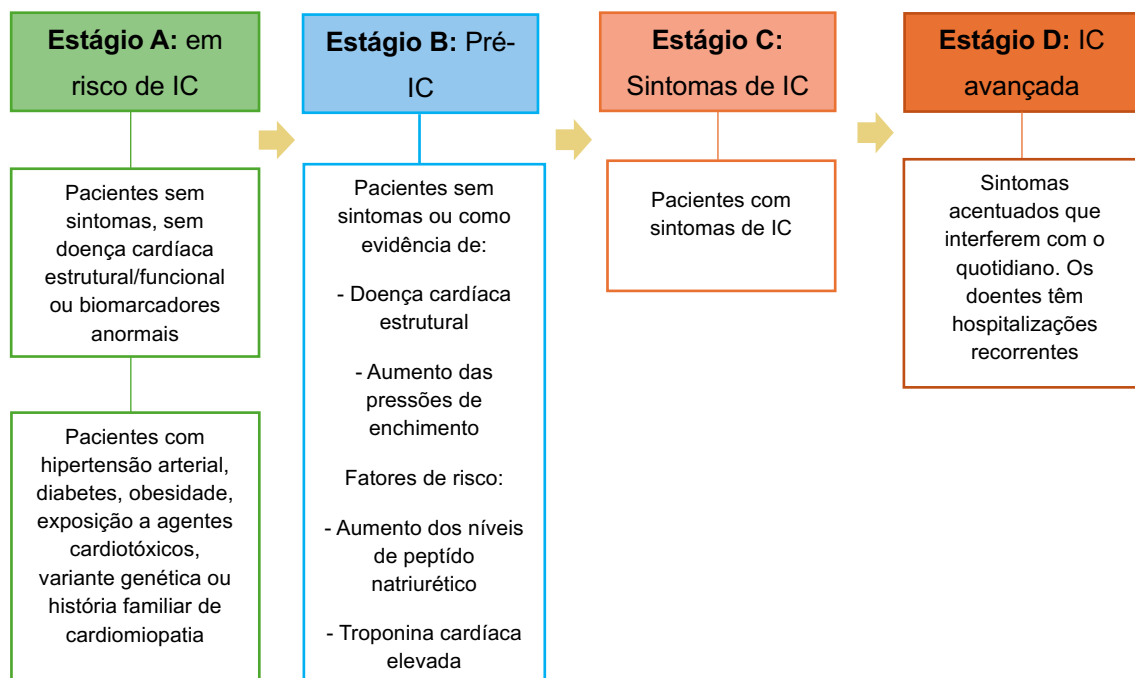


Figura 2.1 Estádios da IC. Adaptado de (5).

2.2. Incidência e Prevalência

A nível mundial, prevalência da IC varia entre 1% a 3% na população adulta nos países mais desenvolvidos e prevê-se que esta percentagem aumente, uma vez que existe uma maior disponibilidade de meios para o diagnóstico bem como para o tratamento (5).

Em 2017, foi realizado um estudo onde as maiores taxas de incidência foram observadas na Europa Central, Norte de África e Médio Oriente, e variavam de 1133-1196 por 100000 pessoas; e as menores apareceram na Europa Oriental e Sudoeste Asiático que variavam de 498-595 por 100000 pessoas. A prevalência de IC varia, assim, entre países e regiões. Atualmente, a IC é mais prevalente em indivíduos mais velhos (5).

Ao contrário da prevalência que está a aumentar, a incidência está a diminuir ao longo do tempo. Nos países europeus, a incidência média de IC foi de 3,2 casos por 1000 pessoas-ano e a prevalência média foi de 17,2 casos por 1000 pessoas (10).

No ano de 2023, em Portugal, estimava-se que cerca de 5,2% da população adulta apresentasse IC, ou seja, mais de 400000 indivíduos. A prevalência tende a aumentar nas próximas décadas devido ao envelhecimento da população, à crescente prevalência de fatores de risco, como obesidade e diabetes, e à crescente disponibilidade de medicamentos modificadores da doença. É ainda provável que a IC se torne a “epidemia” cardiovascular do século XXI (18).

2.3. Sinais e Sintomas

Os principais sintomas clínicos associados à IC são dispneia e fadiga, que podem afetar a tolerância ao exercício físico, e retenção de líquidos que pode levar à congestão pulmonar e/ou edema periférico (19). A congestão define-se por uma acumulação de fluido extracelular que resulta num aumento das pressões cardíacas (20).

Segundo a *New York Heart Association* (NYHA), a IC pode-se classificar com base nos sintomas e na condição física dos pacientes. Esta está dividida em quatro classes: I, II, III e IV (**Quadro 2.1**) (21).

Quadro 2.1 Classificação da IC pela NYHA (19).

Classe	Sintomas dos pacientes
I	Sem limitação física. Atividade física habitual não causa sintomas de IC.
II	Ligeira limitação física. Confortável no repouso, mas com sintomas na atividade física habitual.
III	Marcada limitação física. Confortável no repouso, mas com sintomas de IC para atividade física com menos esforço que a habitual.
IV	Incapaz de realizar qualquer atividade sem sintomas ou presença de sintomas de IC no repouso.

2.4. Fatores de Risco

Na maioria dos idosos, a IC, independentemente da FEVE, resulta do envelhecimento acelerado do sistema cardiovascular devido a fatores de risco específicos (**Figura 2.2**), como hipertensão arterial (HTA), obesidade, diabetes tipo 2 (DM2), doença arterial coronária (DAC) e doença valvular cardíaca (DVH). Estes fatores podem atuar de forma isolada, mas geralmente combinam-se, contribuindo para a IC de forma direta ou indireta, como no caso da HTA, obesidade e DM2, que podem levar a um EAM antes de desencadear a patologia propriamente dita (22).

Para além destes, existem outras causas que contribuem para um maior risco de IC, como é o caso de cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia induzida por quimioterapia e radioterapia, distúrbio pulmonar crónico, inflamação ou infeção crónica, terapia medicamentosa cardiotóxica, doença metabólica e abuso de álcool. É de salientar que a doença cardíaca isquémica é a causa mais comum de IC a nível mundial (19).

A DM2 de longa duração provoca alterações estruturais e funcionais no coração, independentemente da presença de outras DCV. Essas mudanças incluem aumento da rigidez do músculo cardíaco, disfunção do relaxamento e maior predisposição ao desenvolvimento de IC. Isso ocorre devido a diversos mecanismos, como inflamação crónica, estresse e alterações no metabolismo energético do coração, que comprometem sua capacidade de bombear sangue de forma eficiente (23).

O impacto da HTA no surgimento da IC é amplamente conhecido, sendo que está principalmente associada à sobrecarga crónica de pressão no ventrículo esquerdo (VE) e ao aumento do volume sanguíneo, o que leva a alterações estruturais e funcionais do coração por meio de diversos mecanismos moleculares (24).

A maioria dos pacientes com ICFEp apresenta excesso de peso ou obesidade, e estudos recentes indicam que a acumulação de gordura corporal e as suas consequências metabólicas exercem amplos e diversos efeitos tanto no organismo como no sistema cardiovascular, contribuindo para o desenvolvimento da ICFEp sintomática (25).

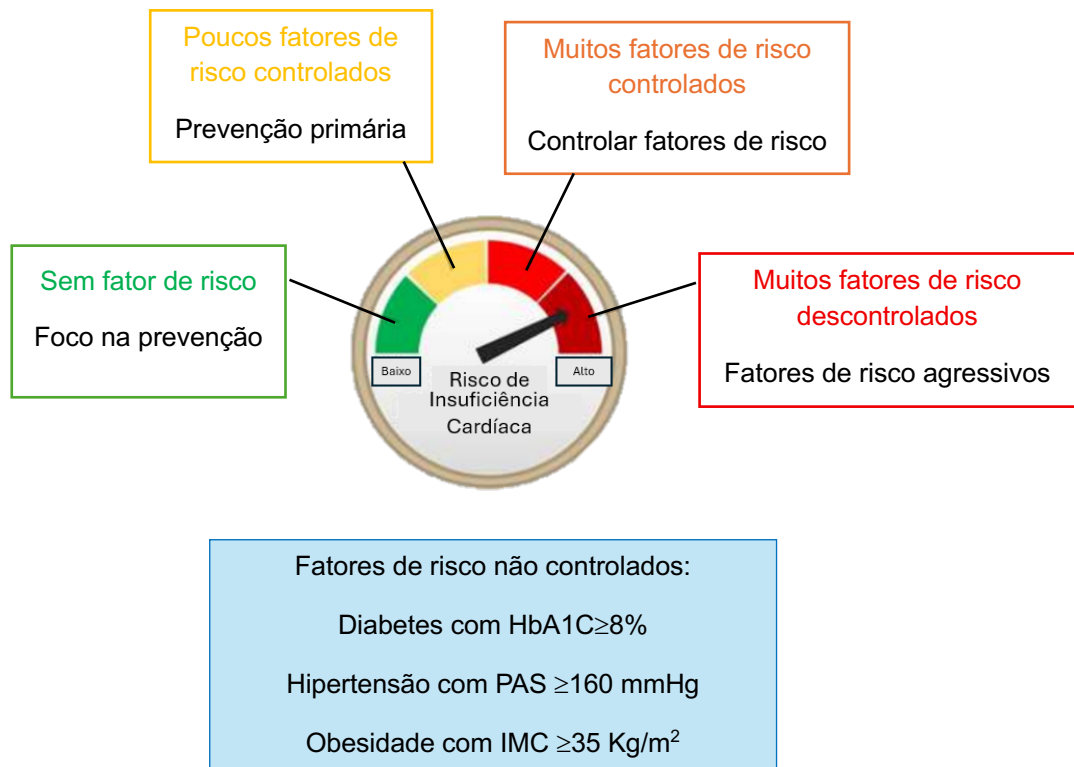


Figura 2.2 Fatores de risco da insuficiência cardíaca. Adaptado de (17). *HbA1C*: Hemoglobina glicada; *IMC*: Índice de massa corporal; e *PAS*: Pressão arterial sistólica.

2.5. Fisiopatologia

As DCV, incluindo a IC, são a principal causa de morte a nível mundial. A IC pode apresentar-se com ou sem fração de ejeção preservada e é o resultado da lesão dos cardiomiócitos. É ainda caracterizada pela incapacidade do coração encher e expelir o sangue do ventrículo esquerdo de forma eficaz, que irá resultar em perfusão sanguínea sistémica, e por falha nas funções sistólica e diastólica do coração que provoca disfunção cardíaca (19, 26).

A ativação do sistema nervoso adrenérgico e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, em resposta à lesão e morte dos cardiomiócitos, desencadeia a hipertrofia das células sobreviventes que irá resultar em fibrose do miocárdio e dilatação gradual do ventrículo esquerdo (19).

A ativação do sistema neuro-hormonal causa vasoconstrição e redução da eliminação de sódio e água resultando na sobrecarga de fluidos e edema, conduzindo ao aumento do estresse do coração. Este aumento resulta na produção de diversos compostos reativos de oxigénio, que estimulam o crescimento exagerado de cardiomiócitos, induzem a apoptose, favorecem a formação de fibrose do miocárdio e ativam respostas inflamatórias, bem como alterações na regulação do cálcio (19).

A inflamação desempenha um papel fundamental na IC, contribuindo tanto para o seu desenvolvimento como para a sua progressão, independentemente da FE. Este processo inflamatório é crónico e bidirecional, sendo potenciado pelo envelhecimento e por comorbilidades como obesidade, diabetes, HTA e doença renal crónica (DRC) (27).

Os perfis de biomarcadores (**Figura 2.3**) variam consoante o tipo de IC, a saber (27): IC com FER predominam marcadores do estiramento cardíaco; na IC com FEp os biomarcadores são mais relacionados com inflamação; na IC com FE_{mr} observa-se um perfil misto. O paradigma inflamatório/pró-fibrótico, particularmente relevante na IC_{FEp}, explica como a inflamação leva à fibrose, hipertrofia e disfunção do ventrículo esquerdo (27).

Um biomarcador é definido como uma medida objetiva que reflete processos biológicos normais, alterações patológicas ou respostas a tratamentos farmacológicos. Trata-se, assim, de uma ferramenta valiosa na identificação de pessoas com risco aumentado de desenvolver doenças cardíacas, bem como no acompanhamento da evolução desta patologia. Recentemente, diversos novos biomarcadores foram descobertos e demonstraram potenciais na deteção precoce e na avaliação do risco cardiovascular (28).

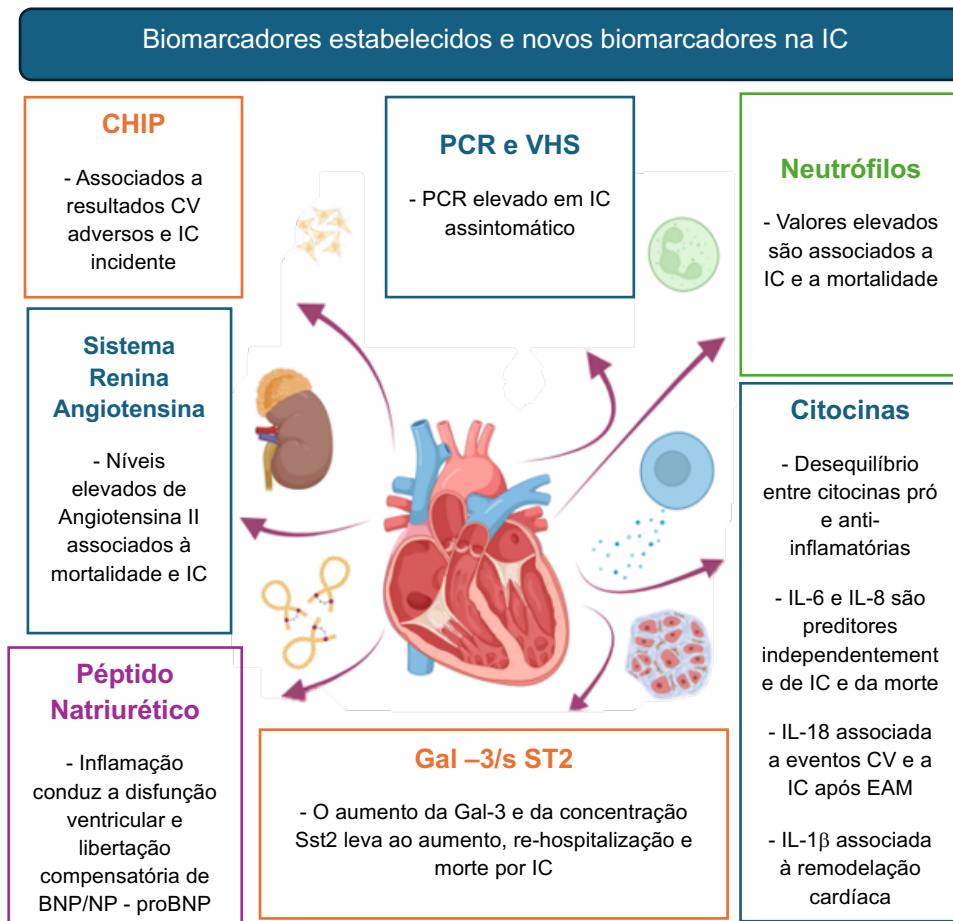


Figura 2.3 Biomarcadores fisiopatológicos na IC. Adaptado de (25).

2.5.1 Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado

A proliferação de células-tronco hematopoiéticas apresentam mutações somáticas em genes associados a malignidades hematológicas que pode originar clones celulares mutados, que são identificados no sangue periférico e na medula. Estas mutações também podem estar presentes em indivíduos sem qualquer tipo de neoplasia hematológica, designando-se como hematopoiese clonal de potencial indeterminado (CHIP). A CHIP está fortemente relacionada a eventos CV, incluindo o desenvolvimento de IC e um aumento do risco de morte ou hospitalização em IC crónica. Além disso, os pacientes em estado de choque cardíaco apresentam uma maior prevalência de mutações associadas ao CHIP em comparação com aqueles que tem IC estável. De forma a diminuir os efeitos negativos destas mutações associa-se a CHIP com citocinas inflamatórias (27, 29).

2.5.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

A angiotensina II (Ang II) é o mediador primário dos efeitos fisiológicos do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), incluindo pressão arterial, regulação do volume e secreção de aldosterona. Esta induz estresse oxidativo, contração do músculo liso vascular, disfunção endotelial, fibrose, efeitos hipertróficos, antiapoptóticos e pró-mitogénicos (30).

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é uma exopeptidase de membrana localizada em várias células do corpo e, tal como a Ang I, também tem a capacidade de metabolizar outros peptídeos (27, 31).

De forma a reduzir os valores elevados de Ang II e, conseqüentemente, a mortalidade associada à IC surgiram os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina II (IECA) que inibiam a ação da ECA, reduzindo assim os valores de pressão arterial. Os IECA ao inibirem a ação da ECA, impedem a conversão da Ang I em Ang II e a secreção da aldosterona (32). A redução dos níveis circulantes de Ang II conduz à diminuição da pré-carga e da pós-carga cardíaca, sendo resultado da vasodilatação tanto arterial como venosa. Este efeito provoca uma menor resistência vascular para além da diminuição nos valores da pressão arterial sistólica e diastólica e das pressões de enchimento do coração (31).

2.5.3. Péptidos Natriuréticos

Os péptidos natriuréticos (NP) constituem uma família de hormonas estruturalmente semelhantes, que atuam através do sistema de NP. Este sistema está envolvido na regulação de diversos processos fisiológicos, incluindo a proliferação celular, o controlo do tónus vascular, as respostas inflamatórias, as vias neuro-humorais, bem como o equilíbrio de líquidos e eletrólitos. Entre os NP, destacam-se três principais péptidos: péptido natriurético atrial (ANP), o péptido natriurético cerebral (BNP) e o péptido natriurético do tipo C (CNP) (33).

Os NP desempenham um papel essencial na IC neutralizando os efeitos da superestimulação do sistema nervoso simpático, do SRAA e do sistema arginina-vasopressina (AVP) (34).

O ANP e o BNP são os biomarcadores de NP mais relevantes para o diagnóstico e prognóstico da IC e doenças cardiovasculares subjacentes, geralmente associadas ao aumento do estresse ventricular e distúrbios congestivos (33). Estão localizados nas extremidades C-terminais dos seus precursores (proANP e proBNP) e são cíclicos devido a uma ponte dissulfeto intramolecular entre dois resíduos de cisteína (alfa-ANP) (35).

O BNP e o péptido natriurético do tipo B N-terminal (NT-pro BNP) são sintetizados a partir de uma pré-hormona composta por 134 aminoácidos e codificados pelo gene NPPB (**Figura 2.4**). Após a remoção de um segmento de 26 aminoácidos, forma-se o BNP₁₋₁₀₈, que é então processado pelas enzimas furina e corina, originando duas moléculas: o BNP₁₋₃₂, que é a molécula biologicamente ativa, e o NT-proBNP₁₋₇₆, que corresponde ao fragmento N-terminal inativo. O BNP é produzido principalmente por cardiomiócitos ventriculares em resposta à sobrecarga e volume ou pressão. Os níveis circulantes destes são normalmente muito baixos, no entanto, aumentam significativamente em pacientes que apresentem esta patologia. O BNP promove vasodilatação arterial, diurese e natriurese, exerce efeitos anti-hipertróficos e antifibróticos e neutraliza a ativação do SRAA (36).

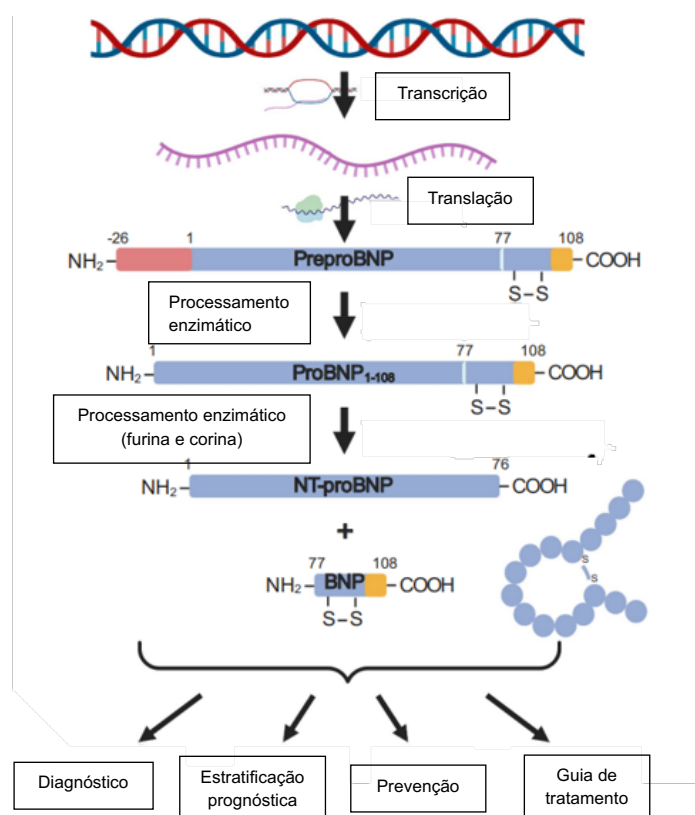


Figura 2.4 Processamento dos biomarcadores dos péptidos natriuréticos do tipo B e NT-proBNP. Adaptado de (34).

Os NP são depurados por NPR-C e neprilisina, sendo que esta enzima é responsável pela clivagem proteolítica inicial do ANP e CNP e participa na degradação do BNP (**Figura 2.5**). Todavia, não cliva os fragmentos N-terminais NT-proANP e NT-proBNP (34).

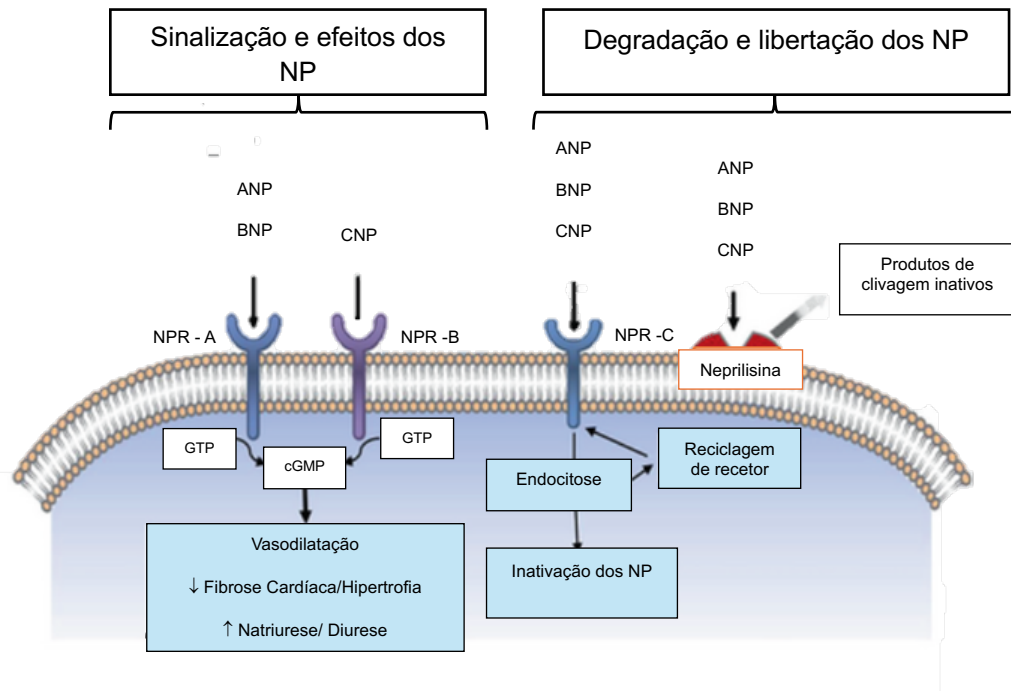


Figura 2.5 Processo de depuração dos NP. Adaptado de (31).

2.5.4. Supressão Solúvel da tumorigênese-2

Outro biomarcador utilizado é a Supressão Solúvel da tumorigênese-2 (ST2), que pertence à família dos recetores da Interleucina-1 (IL-1) e tem como isoformas, o recetor ligado à membrana (ST2L) e o recetor solúvel (sST2). Este é produzido principalmente por células alveolares e células vasculares, e parcialmente por fibroblastos miocárdios e cardiomiócitos e induz a estimulação da congestão vascular, fibrose e inflamação (37). Durante a estimulação patogénica e a lesão celular, a IL-33 liga-se à ST2L e bloqueia a entrada de IL-33 nas vias de sinalização correspondentes para proteção cardíaca, promovendo à remodelação cardíaca e à disfunção ventricular (38). É importante referir que níveis elevados de sST2 sugerem fibrose extensa que está associada a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, aumento da pressão sistólica do ventrículo direito, hipocinesia da parede ventricular e IC com maiores complicações (37).

2.5.5. Galectina-3

A galectina-3 (Gal-3) é o único representante do subtipo químera dentro da família das lectinas, sendo amplamente expressa nos tecidos humanos. Trata-se de uma proteína que se liga a galactosídeos e está envolvida em diversos processos biológicos, como a regulação das interações entre células e entre a matriz extracelular, adesão celular, proliferação, apoptose, resposta imune e inflamação (39). No contexto da IC, a Gal-3 exerce a sua principal ação através da promoção da inflamação e da fibrose que especificamente contribui para a remodelação patológica do miocárdio ao estimular a proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno. A Gal-3 é secretada por macrófagos ativados e reflete a fibrose miocárdica e a remodelação, e pode ser utilizada como marcador na deterioração clínica em pacientes com alto risco de IC. Esta é responsável pela ativação antiapoptótica e anti-inflamatória na fase inicial da isquemia, e na fase posterior leva à inflamação crónica, fibrose e aumenta o risco de desenvolvimento de IC. O aumento dos valores de Gal-3 estão ainda relacionados com a remodelação do ventrículo esquerdo, IC e mortalidade após EAM (40).

2.5.6. Citocinas

A IC está associada à indução de citocinas e quimiocinas que podem contribuir para a patogénese da remodelação adversa e da disfunção sistólica e diastólica.

As citocinas são proteínas solúveis de baixo peso molecular, secretadas por vários tipos de células, como os linfócitos, mastócitos, macrófagos, entre outros. Atuam como mediadores essenciais no sistema imunológico, regulando a maturação, crescimento e resposta das células (41).

As citocinas pró-inflamatórias, como o fator da necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 e IL-6, desempenham um papel importante no desenvolvimento da IC. Essas moléculas influenciam o comportamento e a função de todas as células do miocárdio: reduzem a capacidade contráctil dos cardiomiócitos, ativam os macrófagos para promover inflamação, contribuem para a inflamação e disfunção dos vasos sanguíneos de pequeno calibre e induzem nos fibroblastos um perfil associado à degradação da matriz extracelular (42).

O TNF- α é uma das citocinas mais importantes na resposta imune, é sintetizado como uma proteína transmembranar que pode ser clivada e libertada na sua forma solúvel e é secretado principalmente por células mieloides ativadas e linfócitos T (43). Tanto a forma solúvel como a forma transmembranar do TNF- α são biologicamente ativas, pois conseguem ligar-se aos seus respectivos recetores, TNFR1 e TNFR2, respetivamente. É importante destacar que o TNF- α transmembranar também pode atuar como recetor na sinalização reversa com o TNFR2 (44). A ativação do TNFR1 está associada a efeitos pró-inflamatórios, ativação do sistema imune, morte celular por apoptose, libertação de outras citocinas e ativação de células endoteliais. Em contrapartida, a ativação do TNFR2 favorece a sobrevivência e regeneração celular, além de ajudar a controlar a resposta inflamatória ao contrabalançar os efeitos induzidos pelo TNFR1 (43).

O uso de terapias anti-TNF- α em pacientes com IC, como etanercept, não apresentou benefícios clínicos, enquanto doses elevadas de infliximab pioraram o estado dos pacientes. Além disso, o infliximab elevou significativamente a mortalidade cardiovascular em pessoas com miocardite. As razões pelas quais essas terapias funcionam bem em doenças inflamatórias sistêmicas, mas não na IC ainda não estão totalmente compreendidas (43). Desta forma, os próprios medicamentos anti-TNF- α podem, em algumas situações, acabar por ativar o TNF- α em vez de bloqueá-lo, agravando o problema (42).

A IL-1 é frequentemente aumentada em diversos modelos experimentais de IC, independente da causa, como EAM, sobrecarga de pressão no ventrículo esquerdo, super expressão de calcineurina ou cardiomiopatia diabética. A produção e ativação da IL-1 no coração danificado envolve vários tipos celulares, como células imunológicas, fibroblastos, células dos vasos sanguíneos e até os próprios cardiomiócitos (42).

Tal como o TNF- α , a IL-1 compromete a função sistólica dos cardiomiócitos, possivelmente por afetar a regulação do cálcio intracelular ou inibir a resposta aos estímulos dos β -adrenérgicos (42). Além disso, a IL-1 promove a apoptose dessas células e estimula a ativação dos leucócitos, intensificando a inflamação. Também favorece a expressão de moléculas de adesão das células endoteliais, facilitando o recrutamento de células inflamatórias para o coração (45). Nos fibroblastos, induz um perfil degradado da matriz extracelular, prejudicando a estrutura de suporte dos cardiomiócitos, o que pode levar ao aumento da fibrose (42).

A IL-1 ainda contribui para o aumento da rigidez arterial e inflamação microvascular na IC FEp (42).

A IL-6 é produzida por diversos tipos celulares e participa em muitos processos fisiopatológicos. No sistema vascular, é libertada por macrófagos, monócitos, fibroblastos e células endoteliais. A IL-6 pode sinalizar de três formas distintas: a sinalização clássica, ocorre quando a IL-6 se liga ao recetor da membrana (IL-6R) (45). Esse complexo associa-se à proteína gp130 que, posteriormente irá ativar a sinalização clássica; a trans-sinalização envolve o IL-6 solúvel, que se liga à IL-6 formando um complexo capaz de ativar a sinalização via gp130 mesmo em células que não possuem IL-6 na membrana; trans-apresentação, que ocorre durante a interação direta de células dendríticas e linfócitos T, facilitando a ativação imune por meio da apresentação de IL-6 ligada ao IL-6R da célula apresentadora (46).

Embora em muitos estudos se tenha identificado um aumento da IL-6 no tecido cardíaco de pacientes com IC, outros não observaram esse aumento direto na síntese de IL-6, mas sim em componentes da sua sinalização, como a proteína gp130. Em modelos experimentais, os efeitos da IL-6 na IC mostraram resultados variados dependendo do contexto e do método usado. No geral, a maioria das evidências aponta que a sinalização de IL-6 tende a promover a inflamação e a piorar a disfunção cardíaca (42).

2.5.7. Neutrófilos

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue e atuam como os primeiros defensores do organismo no combate a infeções e lesões. Quando ocorre uma infeção, as moléculas associadas a patógenos (PAMP) ou a danos celulares (DAMP) são reconhecidas por recetores específicos nas células do tecido afetado, que libertam substâncias para atrair os neutrófilos. Essas moléculas também podem ativar diretamente os neutrófilos e desencadear uma resposta inflamatória. Em lesões sem infeção, os neutrófilos ajudam a remover restos celulares, promovendo a recuperação de tecido (47). Eles possuem diversos mecanismos de ação, como fagocitose, libertação de enzimas e citocinas, produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e formação de redes extracelulares (48).

No contexto das doenças cardíacas, sabe-se que os neutrófilos participam no EAM, colaborando tanto com a formação de coágulos como com a remoção de dendritos e o processo de cicatrização. No entanto, o seu papel nas doenças cardíacas não isquémicas e na IC crónica ainda é pouco esclarecido (47).

2.5.8. Proteína C reativa

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda sintetizada maioritariamente nos hepatócitos e desempenha um papel crucial na resposta inflamatória (49).

A PCR é um biomarcador inflamatório em que o seu papel tem sido amplamente estudado no diagnóstico precoce e na avaliação do risco de doenças cardíacas. Um estudo demonstrou que níveis elevados de PCR estão associados a um maior risco de eventos cardiovasculares, como doença coronária, AVC e mortalidade (28).

De forma geral, a PCR destaca-se como um dos biomarcadores mais fortes para prevenção de eventos cardiovasculares, sendo útil tanto para a deteção precoce como para a estratificação de risco em diferentes perfis de pacientes (28).

2.5.9. Troponina T Cardíaca

A troponina T e I cardíaca são tradicionalmente utilizadas como marcadores no diagnóstico e no prognóstico do enfarte do miocárdio (50). Contudo, evidências mais recentes mostram que níveis aumentados de troponina T cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTnT) são frequentes em IC aguda, estando habitualmente associados a maior risco de eventos clínicos desfavoráveis. Estudos indicam que cerca de 90% dos doentes com IC aguda apresentam elevação de hs-cTnT, o que reflete a existência de lesão miocárdica mesmo na ausência de isquemia evidente (51).

2.6. Diagnóstico

Atualmente, ainda é um desafio diagnosticar a IC FEp principalmente por se tratar de uma doença complexa e pela inexistência de um teste de diagnóstico definitivo. Essa dificuldade é ampliada pela presença frequente de várias comorbidades associadas à condição, como é o caso de idade avançada, sexo feminino, HTA, DRC, obesidade, diabetes *mellitus* e fibrilhação auricular que, conseqüentemente sugerem a presença de disfunção diastólica e o aumento da espessura do ventrículo esquerdo. Quando estes fatores de risco estão associados a sintomas comuns, como dispnéia, cansaço e baixa tolerância a atividades físicas, deve-se considerar a possibilidade de IC FEp (52).

A falta de biomarcadores específicos e de fácil medição faz com que se dependa fortemente de critérios clínicos e exames de imagem para identificar a patologia. Técnicas como ecocardiograma ou ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca e exames hemodinâmicos evasivos são usadas para avaliar a função diastólica e detectar alterações estruturais do coração (53).

2.6.1. Ecocardiografia

Apesar das vias que utilizam biomarcadores, e num futuro próximo a inteligência artificial, a ecocardiografia continua a ser um teste essencial para o diagnóstico da IC. A ecocardiografia é crucial para classificar os tipos de IC, avaliar detalhadamente a estrutura do coração, o funcionamento das válvulas, a função do ventrículo direito e marcadores da função diastólica (54). A automação com inteligência artificial já consegue realizar análises precisas e gerar relatórios clínicos completos, incluindo a medição da FEVE e a identificação da IC FEp. Pesquisas iniciais mostram que a inteligência artificial também pode ajudar na captação das imagens, inclusive por profissionais não especialistas. Estas tecnologias podem aumentar a eficiência e a produtividade dos exames, reduzindo o tempo de espera. No entanto, ainda são escassos os estudos clínicos que comprovem benefícios reais aos pacientes com uso de ecocardiografia automatizada por inteligência artificial. À medida que essas ferramentas evoluírem e forem melhor integradas à prática clínica espera-se que tragam impactos positivos evidentes (55).

2.6.2. Ressonância Magnética Cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é uma ferramenta diagnóstica não invasiva cada vez mais valorizada na IC, sendo superior à ecocardiografia para analisar o volume e a função do ventrículo esquerdo, alterações no movimento da parede cardíaca e características do tecido do miocárdio. A fibrose miocárdica é comum na IC, e a RMC com realce tardio com gadolínio (RTG) é amplamente usada para detectar a fibrose local e ajudar a identificar a causa e o prognóstico da doença; todavia, o RTG não detecta com rigor a fibrose difusa (56). Além da fibrose, outras alterações como edema, depósito de proteínas e anormalidades intracelulares também fazem parte da IC. Parâmetros como T1 nativo (detecta mudanças tanto nos miócitos como no

interstício), T2 (identifica o edema), T2* (útil para avaliar o excesso de ferro) e volume extracelular (VCE) (mede a expansão do espaço intersticial). Desta forma, a RMC é recomendada por diretrizes internacionais e pode impactar o tratamento de até 65% dos pacientes com IC (57).

2.6.3. Exames Hemodinâmicos Evasivos

O uso da avaliação hemodinâmica invasiva via cateterismo cardíaco direito (RCH) em pacientes com IC aguda descompensada ainda é motivo de debate. Antes da ecocardiografia fornecer estimativas confiáveis de pressões intracardíacas, o RCH era essencial para diagnosticar doenças cardíacas estruturais (58). Apesar disso, o RCH continua relevante, principalmente em situações que a ecocardiografia apresenta limitações, como em pacientes com ventilação mecânica, dispositivos cardíacos, pós-operatório ou cenários hemodinâmicos complexos. Além disso, a monitorização contínua por ecocardiografia não é prática, ao contrário da RCH, que permite a recolha de dados em tempo real durante longos períodos. O exame físico ainda tem um papel importante, mas tem limitações, sobretudo na avaliação da perfusão. Atualmente, o uso de RCH é apenas recomendado em casos complexos, como pacientes que não respondem à terapia inicial, com perfusão incerta, ou em avaliação para terapias avançadas (59).

3. Abordagem Farmacológica

O objetivo do tratamento da IC é reduzir a mortalidade, o risco de hospitalizações e melhorar a sintomatologia. No caso da ICFeR, as classes farmacológicas com evidência científica na redução da mortalidade, internamentos hospitalares e melhoria dos sintomas são: IECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II), os bloqueadores adrenérgicos β , os antagonistas da aldosterona, a associação sacubitril-valsartan (sendo que o sacubitril é um inibidor da neprilisina e o valsartan é um ARA II) e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo II (SGLT2). Em alguns pacientes podem ser indicadas outras classes farmacológicas, como diuréticos, a ivabradina, a associação da hidralazina com os nitratos, e a digoxina (60).

A intervenção farmacológica oferece vários benefícios à IC, como redução da carga do trabalho do miocárdio, diminuição do volume do líquido extracelular, melhoria da contractilidade cardíaca e redução da velocidade de remodelação cardíaca (61).

3.1. Algoritmo de Tratamento da Insuficiência Cardíaca Crónica

A ICC define-se pelo agravamento dos sinais e sintomas de IC, que requerem intensificação do tratamento, geralmente incluindo terapia diurética, ocorrendo em pacientes com IC preexistente. Esse agravamento está associado à piora da qualidade de vida, ao aumento dos riscos de hospitalização e morte (62).

Como referido anteriormente, os estágios A e B não apresentam diagnóstico de IC e como tal não requerem tratamento farmacológico o que não acontece nos estágios C e D.

Na ICFeR no estágio C, inicia-se o tratamento com IECA, sendo esta a classe preferencial de fármacos e, se o paciente não tolerar os IECA, passa-se para um ARA II (**Figura 3.1**). Também como primeira linha, pode-se utilizar antagonistas da aldosterona, como a eplerenona e a espironolactona, SGLT2, como a dapagliflozina e a empagliflozina, e bloqueadores β baseados em evidências científicas. Em alternativa aos IECA e ARA II, pode-se utilizar o sacubitril e o valsartan (63).

De seguida, e para pacientes com sobrecarga de volume persistente deve-se optar por um diurético de forma titulada. Para pacientes que apresentem sintomas persistentes e já realizem a primeira linha de tratamento deve-se adicionar hidralazina com dinitrato de isossorbida. Em pacientes com frequência cardíaca em repouso ≥ 70 bpm, na dose máxima de β -bloqueador, deve-se adicionar à terapêutica a ivabradina. Em última linha e, em pacientes com um alto risco de hospitalização por IC e piora da FC, adiciona-se vericiguat à terapêutica (63).

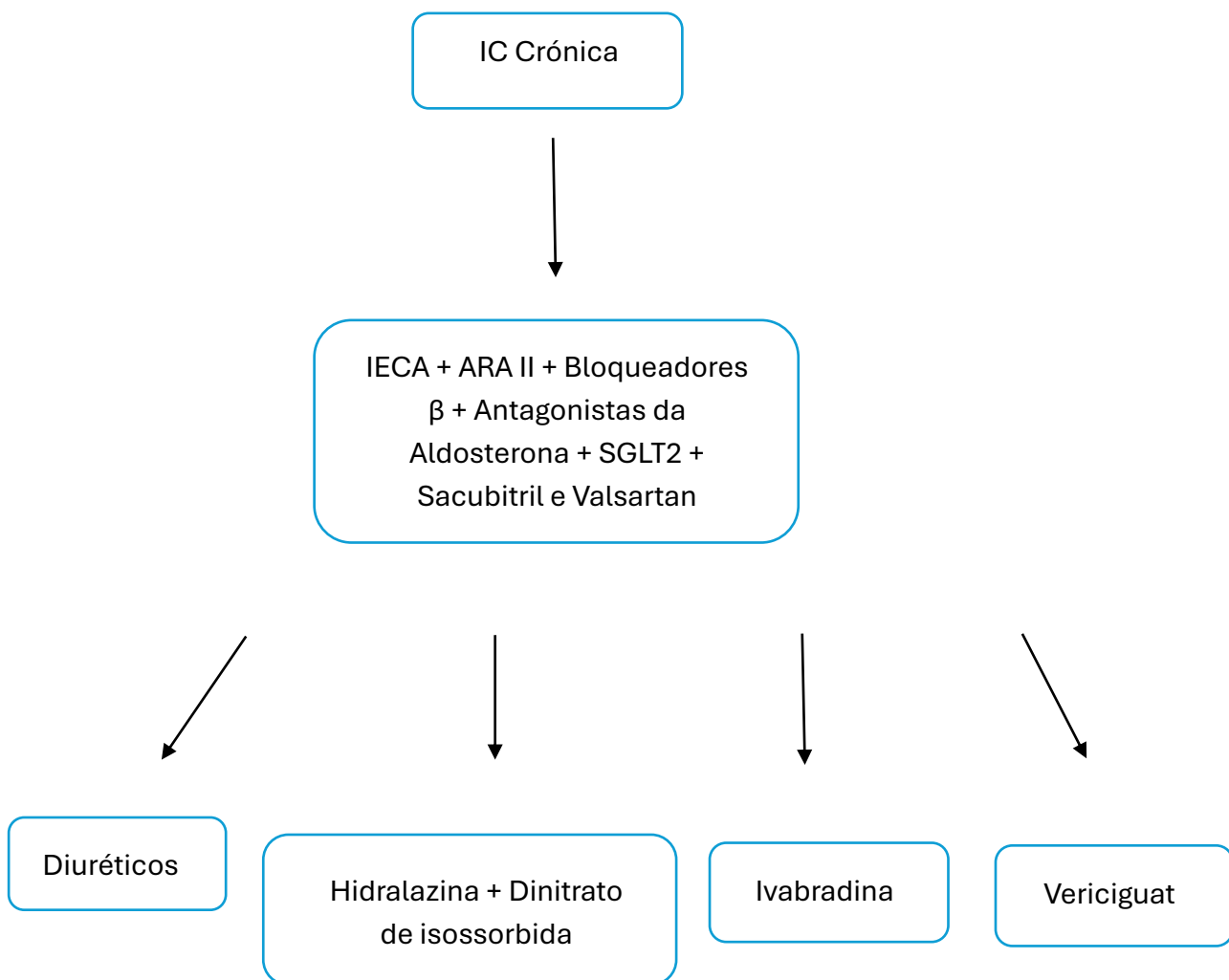


Figura 3.1 Algoritmo de tratamento da IC Crónica. Adaptado de (49).

3.2. Algoritmo de Tratamento da Insuficiência Cardíaca Aguda

A ICA caracteriza-se pelo aparecimento rápido ou gradual de sintomas e sinais intensos, que podem causar hospitalizações não planeadas aos pacientes. Esta patologia é uma das principais causas de hospitalização em pessoas com mais de 65 anos, com altas taxas de mortalidade. A ICA pode ser a primeira manifestação da IC, ou, uma descompensação aguda da forma crónica (64).

De seguida, na **Figura 3.2**, está representado o esquema do algoritmo de tratamento farmacológico da ICA. A abordagem farmacoterapêutica é baseada em fármacos inotrópicos positivos, como é o caso da dobutamina e do levossimendano.

A dobutamina é um fármaco que tem atividade simpaticomimética e apresenta características inotrópicas e cronotrópicas positivas, dependendo da dose. Os efeitos inotrópicos no miocárdio devem-se à ligação e ativação dos recetores adrenérgicos β_1 , aumentando a contratilidade, diminuindo o volume sistólico e, conseqüentemente, levam ao aumento do volume sistólico e do débito cardíaco do coração (65).

O levossimendano é um fármaco inotrópico positivo que aumenta a contratilidade do coração ao sensibilizar a troponina C ao cálcio, sem elevar o consumo de oxigénio ou prejudicar o relaxamento do coração. Este também promove vasodilatação ao ativar os canais de potássio nos vasos sanguíneos. A insuficiência renal, comum em cerca de 50% dos pacientes com IC, está associada a pior prognóstico e menos qualidade de vida (66).

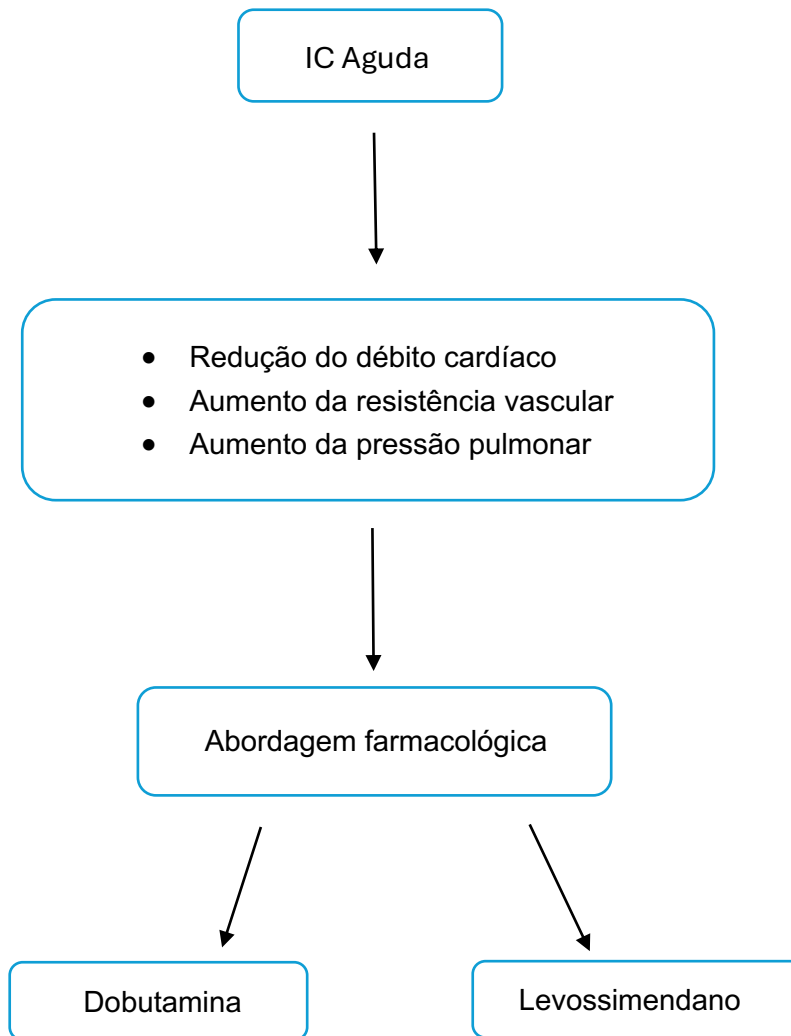


Figura 3.2 Algoritmo de tratamento da IC aguda. Adaptado de (53).

3.3. Algoritmo de Tratamento na Insuficiência Cardíaca com comorbidades

A presença de múltiplas comorbidades está ligada ao agravamento dos sintomas de IC FEp, causando pior qualidade de vida e pior prognóstico. Fatores de risco, como HTA, doença arterial coronária, obesidade, apneia do sono, diabetes, DRC e fibrilhação auricular estão a aumentar. Diabetes e obesidade, em particular, são fortes fatores de risco e podem prejudicar a função do ventrículo esquerdo mesmo sem doenças cardíacas associadas. O aumento global da obesidade está diretamente relacionado ao risco de IC FEp e à disfunção diastólica (15).

As **Figuras 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 e 3.7** descrevem as estratégias de tratamento farmacológico para ICFEp que incluem a identificação e o tratamento de comorbidades comuns. Esta abordagem é frequentemente implementada em contexto hospitalar por uma equipa multidisciplinar, que inclui médicos, farmacêuticos, enfermeiros e fisioterapeutas (15).

O edema pulmonar pode ser uma condição potencialmente fatal, levando ao comprometimento das trocas gasosas e à insuficiência respiratória aguda (IRA). O edema pulmonar consiste na acumulação de fluido excessivo nos espaços intersticiais e alveolares do pulmão devido ao aumento da pressão hidrostática capilar secundária, à pressão venosa pulmonar elevada, que é o resultado de pressões de enchimento cardíacas elevadas. Os diuréticos são uma classe de fármacos imprescindíveis para o tratamento do edema associado à IC (**Figura 3.3**) (67).

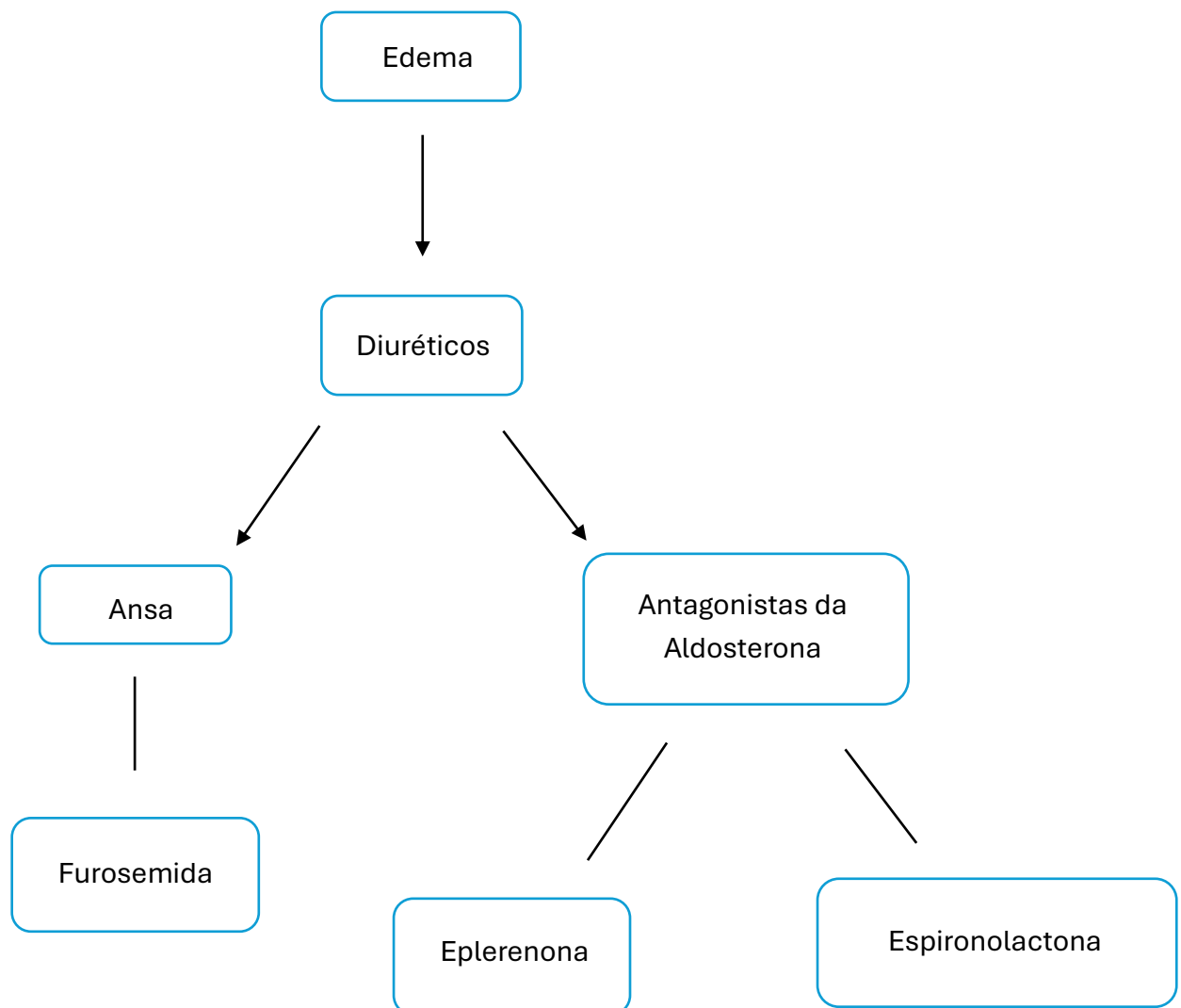


Figura 3.3 Algoritmo de tratamento da IC com edema. Adaptado de (14).

A hipertensão pulmonar (HP) é um problema de saúde global significativo, com uma prevalência estimada de 1% da população global (68). A HP abrange, direta ou indiretamente, pressões elevadas nas artérias pulmonares estando associada à remodelação vascular adversa, com obstrução, enrijecimento e vasoconstrição da vasculatura pulmonar (69). Na **Figura 3.4** apresenta-se o algoritmo de tratamento farmacológico da IC na presença de HP.

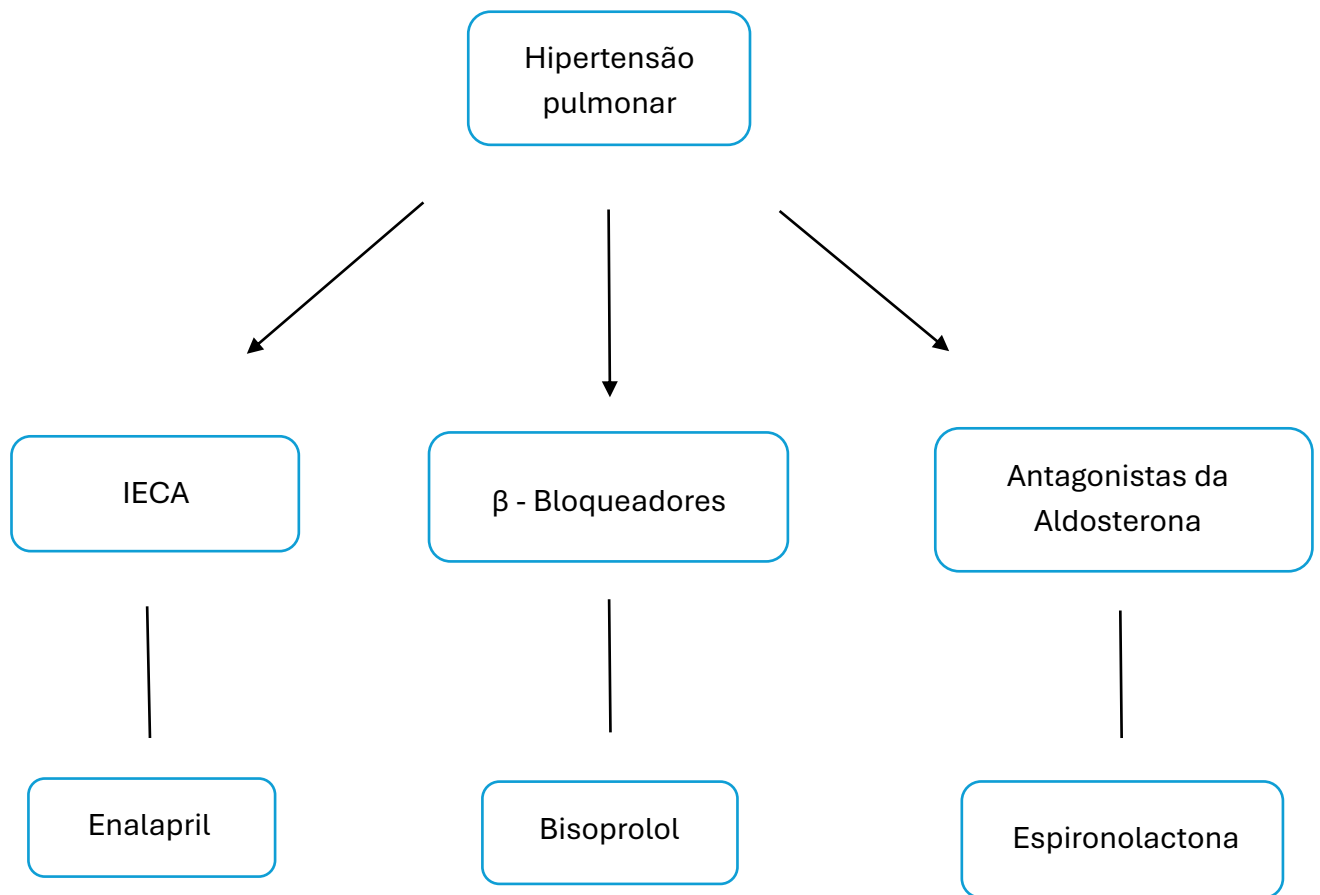


Figura 3.4 Algoritmo de tratamento da IC com hipertensão pulmonar. Adaptado de (14).

A diabetes *mellitus* é um fator de risco independente para IC, com ambos os quadros relacionados não apenas por doença isquêmica, mas também por distúrbios metabólicos, como resistência à insulina, hiperglicemia e lipotoxicidade. Estes fatores levam a danos capilares, fibrose e hipertrofia do miocárdio, além de disfunção mitocondrial e inflamação. Quando há disfunção cardíaca sem outras causas, como HTA ou doença coronária, denomina-se miocardiopatia diabética. Os SGLT2 representam atualmente uma das abordagens mais eficazes no tratamento da IC associada a diabetes (**Figura 3.5**) (70).

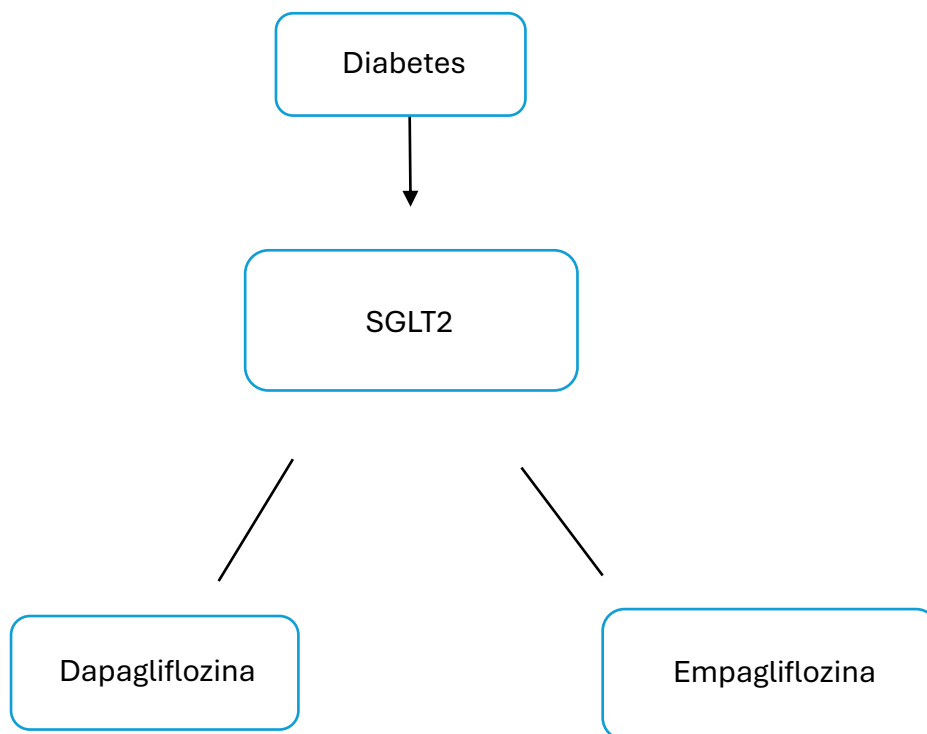


Figura 3.5 Algoritmo de tratamento da IC com diabetes. Adaptado de (14).

A obesidade é comum em utentes com ICFEp, e a perda de peso por mudanças no estilo de vida é recomendada. Estudos mostram que a restrição calórica melhora a capacidade funcional, o estado de saúde e reduz a inflamação. A cirurgia bariátrica também pode melhorar a função cardíaca (71).

A rigidez miocárdica aumenta em pessoas com obesidade, sendo esse efeito potencializado com o envelhecimento e ganho de peso. O volume sanguíneo e plasmático também se eleva com o aumento do peso corporal, especialmente em mulheres. Na ICFEp relacionada à obesidade, há maior volume sanguíneo e maior sensibilidade das pressões de enchimento ao volume plasmático. Mesmo sem sobrecarga de volume evidente, a distribuição anormal do sangue, com aumento do volume devido à redução da capacidade venosa, está associada ao aumento do índice de massa corporal (IMC), levando a elevações nas pressões de enchimento cardíaco (71). Na **Figura 3.6** apresenta-se o algoritmo de tratamento farmacológico da IC com obesidade.

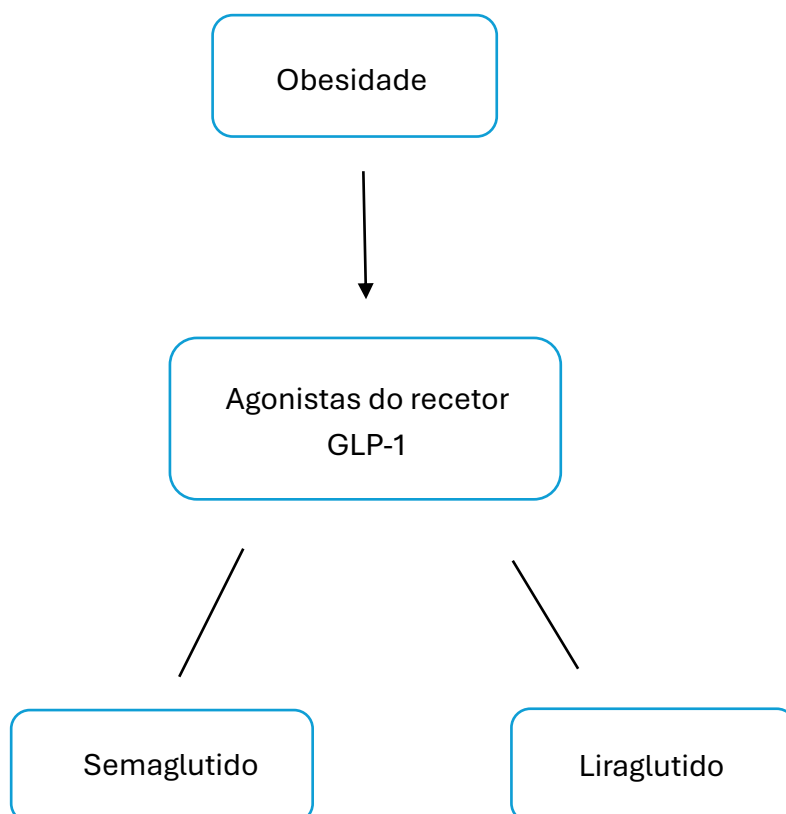


Figura 3.6 Algoritmo de tratamento da IC com obesidade. Adaptado de (14).

A DRC é dividida em cinco estágios, sendo o estágio 5 (insuficiência renal), o mais grave. A DRC está fortemente associada a DCV, como IC, arritmias e morte súbita, que são as principais causas de morte. A maioria dos doentes perde a vida por complicações cardiovasculares antes mesmo de atingir o estágio terminal. Nos estágios iniciais, fatores como retenção de sódio, inflamação, anemia, distúrbios hormonais e acumulação de toxinas urêmicas, aceleram a progressão da doença. Nestes pacientes é comum a calcificação arterial, rigidez vascular e hipertrofia ventricular esquerda. Os SGLT2 são uma classe de fármacos que reduz o risco de complicações cardiovasculares em doentes que já tenham sido tratados com IECA (**Figura 3.7**) (72).

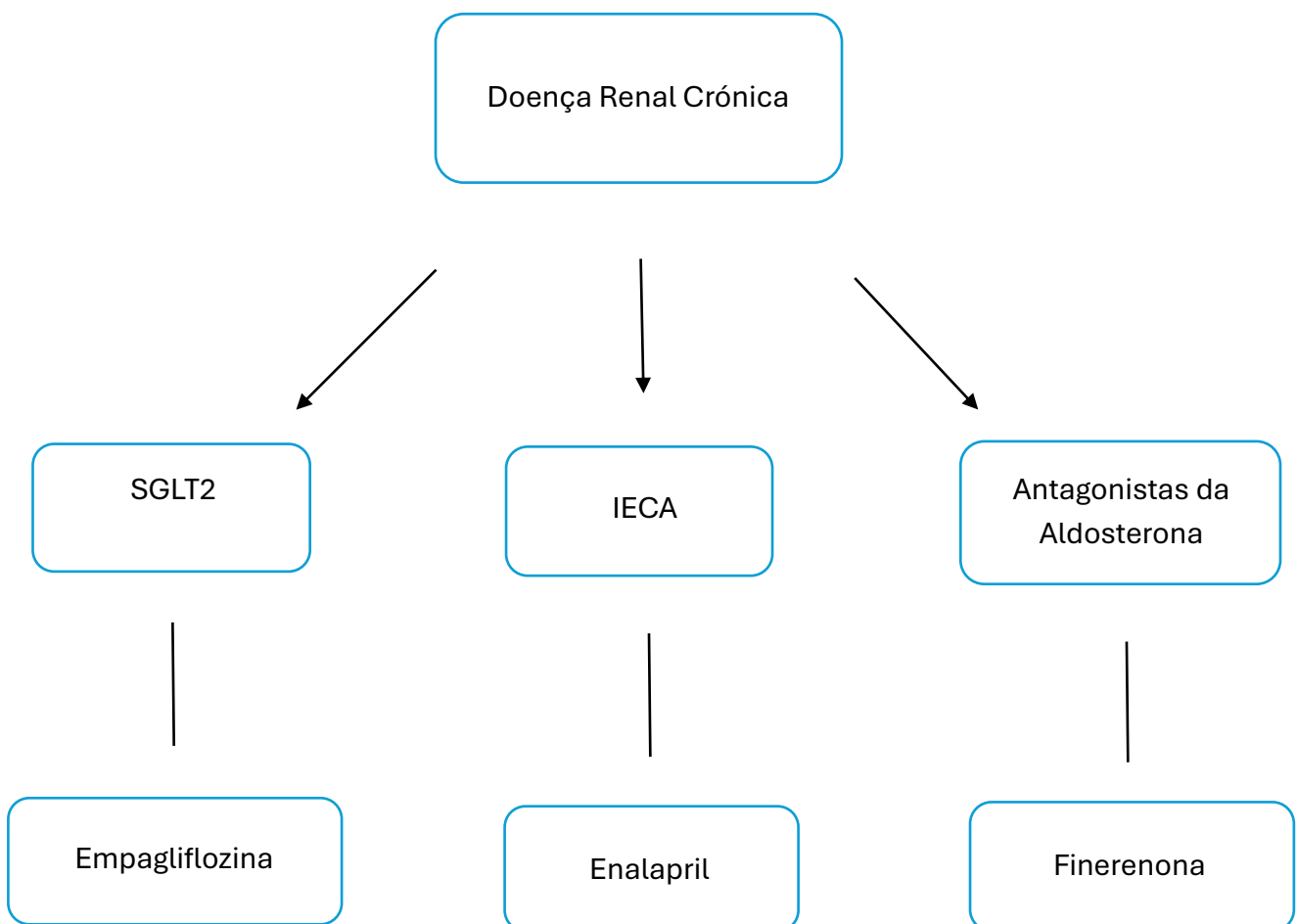


Figura 3.7 Algoritmo de tratamento da IC com DRC. Adaptado de (14).

3.4. Fármacos Utilizados

3.4.1. Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina II

Os IECA diminuem a resistência dos vasos sanguíneos, sem provocar um aumento reflexo do volume de sangue bombeado pelo coração, da frequência cardíaca ou da força de contração do coração. Estes bloqueiam a enzima conversora de angiotensina, a ECA, que transforma a angiotensina I em angiotensina II, sendo esta uma substância com elevado efeito vasoconstritor. Além disso, a ECA também degrada a bradicinina, um composto que degrada o óxido nítrico e as prostaciclinas, ambos vasodilatadores potentes (73). Assim, os IECA reduzem os níveis de angiotensina II e elevam os de bradicinina, promovendo a dilatação das artérias e veias. Ao diminuir a quantidade de angiotensina II, os IECA também reduzem a liberação de aldosterona, o que leva a uma menor retenção de sódio e água. Desta forma, há uma diminuição da pré-carga e pós-carga, facilitando o trabalho do coração (61).

Os IECA são recomendados como fármacos de primeira linha em todos os algoritmos de tratamento, uma vez que reduzem a mortalidade e morbidade, melhoram a capacidade funcional e estão associados a benefícios nos sintomas clínicos, nas características hemodinâmicas e na remodelação ventricular. Recomenda-se que os IECA sejam titulados até à dose máxima tolerada para alcançar melhores resultados, sabendo que doses altas promovem maior bloqueio neuro-hormonal. No entanto, estas podem estar associadas a maiores taxas de efeitos adversos, como hipotensão e síncope (74).

Os IECA têm como indicações terapêuticas a HTA, a IC, a disfunção ventricular esquerda após enfarte do miocárdio e nefropatia diabética. Em contrapartida, são contraindicados no angioedema associado à terapêutica prévia com IECA, edema angioneurótico hereditário/idiopático, segundo e terceiro trimestre de gravidez e o uso concomitante destes com medicamentos que contenham aliscireno são contraindicados em doentes diabéticos ou com comprometimento renal. Os principais efeitos indesejáveis incluem hipotensão, hipersensibilidade/angioedema, uso concomitante de inibidores de mTOR, tosse, falência hepática e hipercalemia. No que diz respeito às interações medicamentosas é necessário acautelar: a concomitância entre o IECA e os diuréticos poupadores de potássio, pois a ECA atenua a perda de potássio induzida pelos diuréticos; a concomitância entre IECA e os diuréticos tiazídicos, podendo resultar na depleção do volume e no risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica; na

utilização com outros fármacos anti-hipertensores que pode aumentar os efeitos anti-hipertensores dos fármacos; no uso concomitante de IECA com bloqueadores adrenérgicos alfa, pois podem aumentar o efeito anti-hipertensivo do IECA e aumentar o risco de hipotensão ortostática; o uso com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) pode aumentar os níveis de potássio no sangue e reduzir a função renal quando utilizados com IECA; o uso concomitante com IECA ou aliscireno está associado a maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (75-78).

Entre a classe dos IECA, os mais comuns são captopril, enalapril, ramipril e lisinopril.

3.4.1.1. Captopril

O captopril (**Figura 3.8**) impede a conversão de angiotensina I em angiotensina II, e eficazmente utilizado no tratamento da HTA e IC (79).

Relativamente à posologia na IC, a dose inicial usual é 6,25 mg a 12,5 mg, duas a três vezes ao dia, sendo que a dose máxima diária é de 150 mg dividida entre as tomas (75).

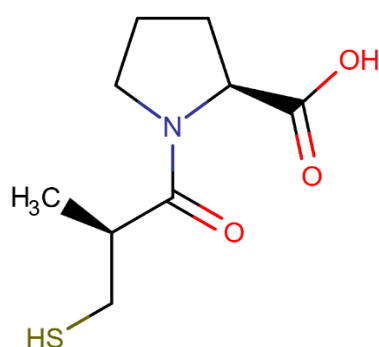


Figura 3.8 Estrutura química do captopril. Adaptado de (80).

3.4.1.2. Enalapril

O enalapril (**Figura 3.9**) é um IECA que leva à diminuição da resistência periférica total sem aumento da necessidade cardíaca de oxigênio. Conseqüentemente, observa-se diminuição da aldosterona e aumento dos níveis séricos de renina (81).

No **Quadro 3.1** apresenta-se a titulação da dose de enalapril no tratamento da IC (76).

Quadro 3.1 Titulação da dose de enalapril no tratamento da insuficiência cardíaca. Adaptado de (63).

Semana	Dose (mg/dia)
1. ^a Semana	1.º ao 3.º dia: 2,5 mg/dia em dose única
	4.º ao 7.º dia: 5 mg/dia em duas doses
2. ^a Semana	10 mg/dia em dose única ou em duas doses
3. ^a e 4. ^a Semanas	20 mg/dia em dose única ou em duas doses

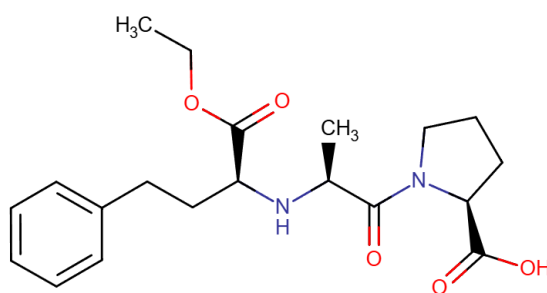


Figura 3.9 Estrutura química do enalapril. Adaptado de (82).

3.4.1.3. Ramipril

O ramipril (**Figura 3.10**), junto do seu metabolito ativo, o ramiprilato bloqueiam a ação da ECA. Desta forma, há um impedimento na formação da angiotensina II, o que leva à diminuição da atividade do sistema nervoso simpático e à menor reabsorção de água e sódio pelos rins. Para além de inibir a ECA, o ramipril evita a degradação da bradicinina, o que contribui para o seu efeito terapêutico (83).

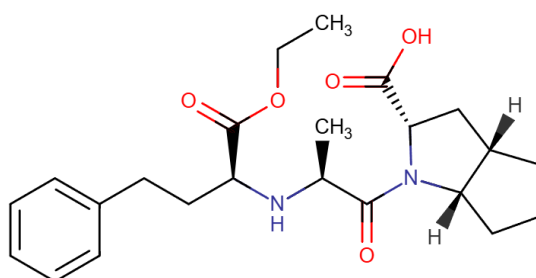


Figura 3.10 Estrutura química do ramipril. Adaptado de (84).

3.4.1.4. Lisinopril

Nos pacientes com IC sintomática, o lisinopril (**Figura 3.11**) deve ser utilizado como complemento ao tratamento com diuréticos e, quando apropriado, também com digitálicos ou β -bloqueadores. Este fármaco ao inibir a ECA, previne a conversão de angiotensina I em angiotensina II que, conseqüentemente suprime a secreção da aldosterona. Isto leva a uma redução da reabsorção de sódio no ducto coletor e a excreção de potássio, podendo resultar no aumento do potássio sérico. Desta forma, o lisinopril ao inibir o *feedback* negativo da angiotensina II irá aumentar a atividade da renina sérica (85). O tratamento pode começar com uma dose diária de 2,5 mg, a dose pode ser aumentada gradualmente, com acréscimo de no máximo 10 mg e respeitando intervalos de pelo menos duas semanas entre cada ajuste, até atingir a dose mais elevada que o paciente tolerar, com um limite máximo de 35 mg por dia (78).

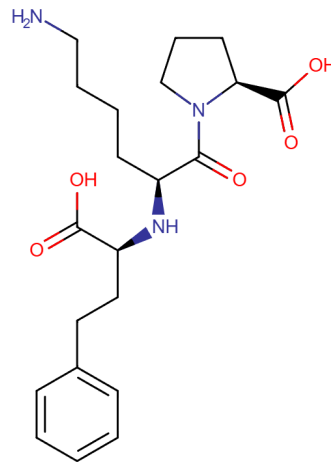


Figura 3.11 Estrutura química do lisinopril. Adaptado de (86).

3.4.2. Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II

Os ARA II são administrados por via oral e bloqueiam de forma competitiva os recetores do tipo 1 de angiotensina II. Enquanto os IECA apenas inibem uma das enzimas responsáveis pela formação da angiotensina II, ao ARA bloqueiam mais diretamente a angiotensina II. Além disso, ao ARA II não interferem nos níveis de bradicinina, o que reduz o risco de efeitos adversos como tosse ou angioedema. Embora tenham efeitos semelhantes aos dos IECA sobre a carga que o coração recebe (pré-carga) e contra a qual precisa de bombear (pós-carga), os ARA II não são exatamente iguais do ponto de vista terapêutico (61). Ainda assim, são uma alternativa eficaz para pacientes que não toleram os IECA devido a efeitos indesejáveis associados à bradicinina (87). Os ARA II têm efeitos indesejáveis muito semelhantes aos dos IECA, no entanto, têm incidência menor de tosse e de angioedema (61).

As indicações terapêuticas principais destes fármacos são as seguintes: HTA em crianças, adolescentes e adultos, IC, e disfunção sistólica ventricular esquerda. Esta classe de fármacos é contraindicada no segundo e terceiro trimestre da gravidez e quando o fármaco é administrado concomitantemente com aliscireno. Relativamente às interações medicamentosas, o uso concomitante de ARA II com outros medicamentos que retêm o potássio, como por exemplo, os diuréticos poupadores de potássio podem conduzir a aumentos do potássio sérico; o uso concomitante de ARA II com AINE pode reduzir o efeito do controlo da pressão arterial; estudos clínicos mostram que o uso combinado de dois medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ex., IECA, ARA II e aliscireno), aumenta o risco de efeitos adversos como

hipotensão, hipecalémia e redução da função renal, em comparação com o uso de apenas um desses fármacos (88), (89), (90).

Alguns dos fármacos desta classe são: Losartan, Valsartan e Candesartan.

3.4.2.1. Losartan

Num doente com IC, a dose inicial habitual de losartan (**Figura 3.12**) é 12,5 mg, uma vez por dia. Regra geral, a dose deve ser titulada semanalmente, até à dose máxima de 150 mg (88).

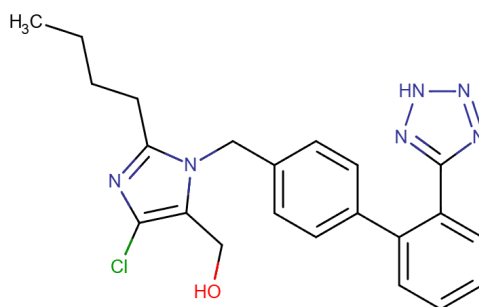


Figura 3.12 Estrutura química do losartan. Adaptado de (91).

3.4.2.2. Valsartan

O valsartan (**Figura 3.13**) pode ser utilizado em combinação com outros fármacos para o tratamento da IC. No entanto, não é recomendado o uso conjunto com um IECA e diurético poupador de potássio, devido ao aumento de efeitos adversos (89).

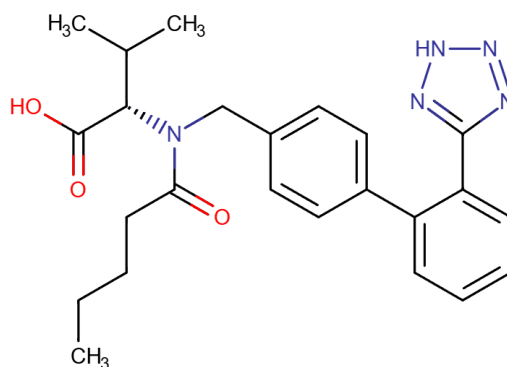


Figura 3.13 Estrutura química do valsartan. Adaptado de (92).

3.4.2.3. Candesartan

Inicialmente, este fármaco é apresentado na forma de pró-fármaco, o candesartan cilexetil, que irá sofrer hidrólise no trato gastrointestinal tornando-se ativo (93).

A dose inicial recomendada de candesartan (**Figura 3.14**) é de 4 mg uma vez ao dia, podendo ser aumentada gradualmente até 32 mg diários (dose máxima), com duplicação da dose a cada pelo menos duas semanas, conforme a tolerância do paciente. Em casos de IC sintomática, o fármaco pode ser administrado com um IECA se os antagonistas dos recetores mineralocorticoides não forem tolerados. No entanto, a combinação de um IECA, um diurético poupador de potássio e candesartan deve ser evitada, a menos que os benefícios sejam superiores aos riscos (90).

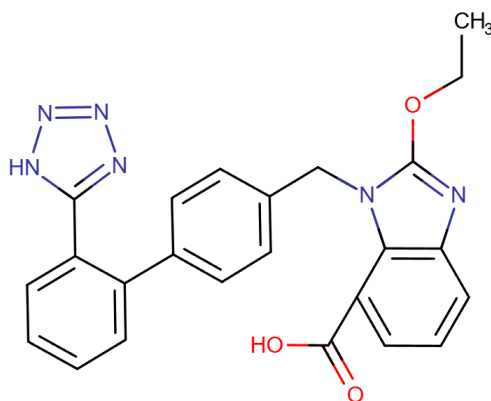


Figura 3.14 Estrutura química do candesartan. Adaptado de (94).

3.4.3. Sacubitril e Valsartan

O sacubitril (**Figura 3.15**) é um inibidor da neprilisina, enquanto o valsartan pertence ao grupo farmacológico dos ARA II que foi mencionado anteriormente.

Este medicamento é indicado para IC crônica sintomática com fração de ejeção reduzida em adultos e IC crônica sintomática com disfunção ventricular esquerda em crianças a partir de 1 ano e adolescentes (95).

Regra geral, no tratamento da IC em adultos a dose inicial recomendada é de 49 mg/51 mg duas vezes por dia. A dose deve ser duplicada a cada 2 a 4 semanas. Este medicamento é contraindicado com o uso de IECA ou ARA II, angioedema hereditário ou idiopático, uso concomitante com medicamentos contendo aliscireno, em pacientes com diabetes *mellitus* e/ou compromisso renal, compromisso hepático grave e no segundo e terceiro trimestres da gravidez (95).

No que diz respeito às interações medicamentosas, é contraindicado o uso concomitante de sacubitril/valsartan com IECA, uma vez que pode ocorrer um aumento do angioedema pela inibição da neprilisina e da ECA; e é contraindicado o uso concomitante de sacubitril/valsartan com medicamentos contendo aliscireno, pois há um aumento do risco de reações adversas, tais como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (95).

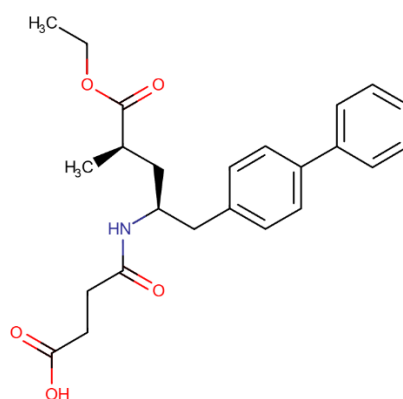


Figura 3.15 Estrutura química do sacubitril. Adaptado de (96).

A neprilisina é uma endopeptidase com uma ampla função em vários sistemas no corpo humano, no entanto, o seu papel no sistema cardiovascular tem sido especialmente relevante para o tratamento da IC. Esta degrada NP, que são substâncias com efeitos benéficos como vasodilatação, natriurese, diurese e inibição de sistemas nocivos como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. Na IC, há um aumento da atividade e expressão da neprilisina, o que acelera a degradação dos NP, tornando-a um alvo terapêutico promissor (97). Entretanto, a neprilisina também destrói substâncias vasoconstritoras (como angiotensina II e endotelina I) e vasodilatadoras (como bradicinina), desempenhando papéis opostos. Isto, torna o bloqueio isolado da neprilisina problemático, pois pode aumentar a pressão arterial. Desta forma, o inibidor da neprilisina é mais eficaz quando combinado com IECA ou ARA II. Esta abordagem, usada em medicamentos como o sacubitril/valsartan, permite ampliar os efeitos positivos dos NP e reduzir os riscos associados à elevação de substâncias vasoconstritoras, melhorando os resultados clínicos da IC (98).

O tratamento com sacubitril/valsartan, comparado aos IECA, demonstrou uma redução significativa na morte cardiovascular e nas hospitalizações por IC, além de uma redução notável de 20% na mortalidade por todas as causas. Desde então, diversos ensaios clínicos randomizados ampliaram o conhecimento sobre essa classe terapêutica, avaliando a sua eficácia e segurança em diferentes contextos da IC (99), (100).

A IC aguda difere significativamente da IC crônica, pois os pacientes geralmente apresentam instabilidade hemodinâmica e congestão, exigindo tratamentos intensivos, como diuréticos potentes e agentes vasoativos. Estudos mostram que episódios de hospitalização por IC indicam um risco elevado, sendo esses pacientes beneficiários de terapias eficazes. Iniciar o tratamento durante a hospitalização apresenta vantagens, como melhor monitorização, maior adesão após alta e suporte de uma equipa multidisciplinar. Contudo, também existem riscos, como hipotensão e alterações renais e eletrolíticas. Este medicamento mostrou-se mais eficaz do que o enalapril na redução do NT-proBNP, com uma redução de 29%, sem aumento significativo de eventos adversos como insuficiência renal, hipercaliemia ou hipotensão (99).

3.4.4. β -Bloqueadores

As catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) atuam nos recetores adrenérgicos β -1 e β -2. A ativação dos recetores β -1 aumenta a frequência e condução cardíaca e estimula a libertação de renina, elevando a pressão arterial. Já os recetores β -2 promovem um relaxamento da musculatura lisa e efeitos metabólicos. Os β -bloqueadores bloqueiam esses recetores, reduzindo os efeitos cronotrópicos e inotrópicos (frequência e força do coração), diminuem a pressão arterial e reduzem o consumo de oxigénio (101).

Esta classe de fármacos é indicada na HTA, IC congestiva, EAM, arritmias, doença arterial coronária, taquicardia, hipertiroidismo, glaucoma, enxaqueca e tremores essenciais. Os efeitos indesejáveis mais comuns relacionados com a toma destes baseiam-se em bradicardia, hipotensão, fadiga, tonturas, náuseas e disfunção sexual (101).

3.4.4.1. Bisoprolol

O bisoprolol (**Figura 3.16**) é um β -bloqueador cardiosseletivo que tem indicação terapêutica para ICFEr, doença cardíaca isquémica e HTA (102).

É necessário ter atenção a algumas interações medicamentosas, como, por exemplo, a administração intravenosa de verapamilo em doentes sob tratamento com bloqueadores β pode conduzir a uma hipotensão profunda e bloqueio auriculoventricular; o uso concomitante de medicamentos anti-hipertensores com ação central pode reduzir mais o tónus simpático central e pode conduzir a uma redução da frequência cardíaca, bem como a vasodilatação (103).

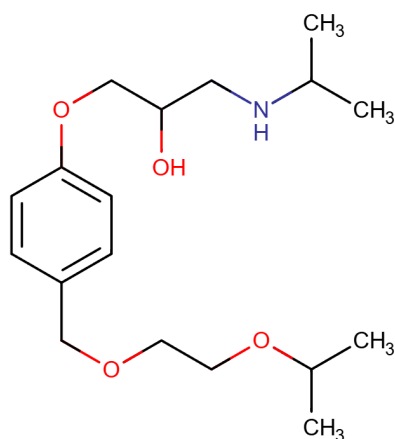


Figura 3.16 Estrutura química do bisoprolol. Adaptado de (104).

3.4.4.2. Carvedilol

O carvedilol (**Figura 3.17**) é um fármaco que atua como substrato e inibidor da glicoproteína-P. Por esse motivo, quando administrado concomitantemente com outros fármacos que também são transportados pela glicoproteína-P, pode haver um aumento na biodisponibilidade desses fármacos. Da mesma forma, a biodisponibilidade do próprio carvedilol pode ser modificada pela presença de inibidores ou indutores da glicoproteína-P, o que pode alterar a sua eficácia clínica. Além disso, o carvedilol é metabolizado principalmente pelas enzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C9 (105). A ação destes sistemas enzimáticos pode afetar de forma diferente os enantiômeros R e S do carvedilol. O uso concomitante de medicamentos que induzem essas enzimas, como rifampicina, carbamazepina e barbitúricos, pode levar a uma redução das concentrações plasmáticas do carvedilol, diminuindo o seu efeito terapêutico. Por outro lado, inibidores das enzimas CYP2D6 e CYP2C9, como paroxetina, fluoxetina, entre outros, podem aumentar os níveis séricos do carvedilol, elevando o risco de efeitos adversos (106).

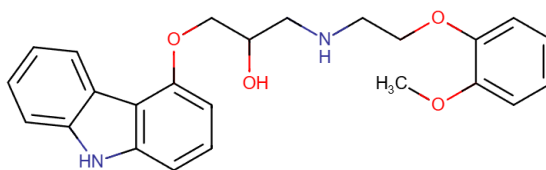


Figura 3.17 Estrutura química do carvedilol. Adaptado de (107).

3.4.4.3. Metoprolol

O metoprolol (**Figura 3.18**) é metabolizado pela enzima CYP2D6 do citocromo P450 (108). Fármacos que inibem essa enzima podem aumentar os níveis de metoprolol no sangue, elevando o risco de efeitos adversos. Entre os principais inibidores do CYP2D6 estão antidepressivos (como fluoxetina e paroxetina), antipsicóticos, antiarrítmicos, antirretrovirais, anti-histamínicos, antimaláricos e antifúngicos. Ao iniciar estes fármacos em pacientes que usam metoprolol, pode ser necessário reduzir a dose do β -bloqueador (109).

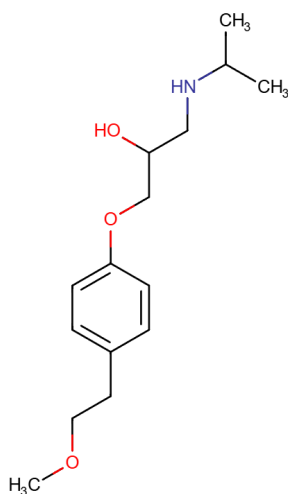


Figura 3.18 Estrutura química do metoprolol. Adaptado de (110).

3.4.4.4. Atenolol

O atenolol (**Figura 3.19**) é um antagonista adrenérgico β -1 seletivo que ajuda a reduzir a frequência cardíaca e a pressão arterial dos pacientes, além de diminuir a contratilidade do miocárdio (111). Este fármaco tem como indicações terapêuticas o tratamento da HTA, da angina de peito, o controle de arritmias cardíacas e a intervenção precoce na fase aguda e profilaxia a longo prazo após o enfarte. Algumas das suas contraindicações são bradicardia, hipotensão, acidose metabólica, entre outras. Os efeitos indesejáveis mais frequentes são a bradicardia, extremidades frias e perturbações gastrointestinais (112).

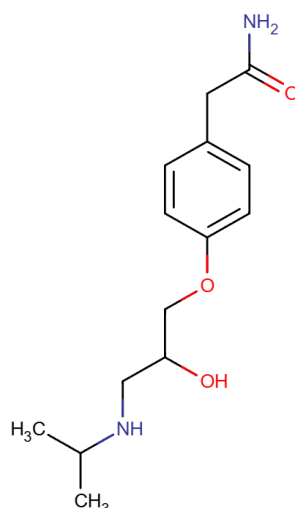


Figura 3.19 Estrutura química do atenolol. Adaptado de (113).

3.4.5. Antagonistas da Aldosterona

A aldosterona é sintetizada pela enzima aldosterona sintetase CYP11B2, que possui uma estrutura semelhante a outras enzimas, como a CYP11B1, que é fundamental na produção de glicocorticoides (114).

Os efeitos biológicos da aldosterona na excreção renal de sódio e potássio e na regulação da pressão arterial vão muito além da regulação do volume extracelular e da homeostase do potássio. A aldosterona, juntamente com a elevada quantidade de sódio, estimula reações inflamatórias, hipertrofia celular, apoptose nos vasos, coração e rins, entre outras. A aldosterona também está envolvida em danos a órgãos-alvo em diversas doenças cardiovasculares e renais (115). O bloqueio dos efeitos biológicos da aldosterona tem sido alcançado com dois antagonistas do recetor mineralocorticoide (ARM), a espironolactona e a eplerenona. Os ARM ligam-se competitivamente ao recetor mineralocorticoide (RM) e bloqueiam a sua ativação pela aldosterona e outros mineralocorticoides. A espironolactona e a eplerenona são utilizadas como diuréticos poupadores de potássio e anti-hipertensores. O bloqueio do RM é uma das formas mais eficazes de reduzir a pressão arterial em pacientes com hipertensão e melhorar o prognóstico cardiovascular em pacientes com ICFEr e disfunção ventricular esquerda após EAM (116).

3.4.5.1. Espironolactona

A espironolactona (**Figura 3.20**) é um esteroide sintético que antagoniza a aldosterona no recetor intracelular citoplasmático, inativando o complexo espironolactona-recetor. Este impede a translocação do complexo recetor para o núcleo da célula-alvo, bloqueando a produção de proteínas que normalmente estimulam os locais de troca Na^+/K^+ do túbulo coletor. Assim, a falta de proteínas mediadoras evita a reabsorção de Na^+ e, por consequência, a secreção de K^+ e H^+ (61).

A sua utilização é indicada no edema associado a IC congestiva, como um adjuvante no tratamento da hipertensão resistente, síndrome nefrótica, cirrose hepática com ascite e edema e no diagnóstico e tratamento do hiperaldosteronismo primário. Em contrapartida é contraindicada na DRC, doença de Addison, hiponatremia, hipercaliemia, uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio e em doentes pediátricos com função renal comprometida. O uso concomitante da espironolactona com IECA é contraindicado devido ao elevado risco de hipercaliemia; e a espironolactona não deve ser utilizada concomitantemente com a ciclosporina, pois irá haver um aumento do potássio sérico, podendo causar interações graves e até fatais (117).

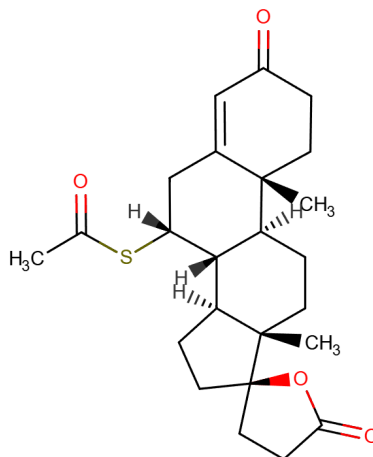


Figura 3.20 Estrutura química da espironolactona. Adaptado de (118).

3.4.5.2. Eplerenona

A eplerenona (**Figura 3.21**) é outro antagonista do recetor da aldosterona que tem ações comparáveis às da espironolactona, embora tenha menos efeitos endócrinos do que a espironolactona (61).

Este fármaco é indicado em adição à terapêutica habitual incluindo bloqueadores- β , para reduzir o risco de mortalidade e morbidade cardiovasculares e evidência clínica de IC após EAM recente. Por outro lado, é contraindicada em doentes com níveis séricos de potássio iniciais $> 5,0$ mmol/l, doentes com insuficiência renal moderada a grave, doentes com insuficiência hepática grave e doentes sob terapêutica com diuréticos poupadores de potássio. O potássio deve ser monitorizado antes de começar o tratamento e, como tal, os pacientes com potássio sérico $>5,0$ mmol/l não devem iniciar o tratamento (119).

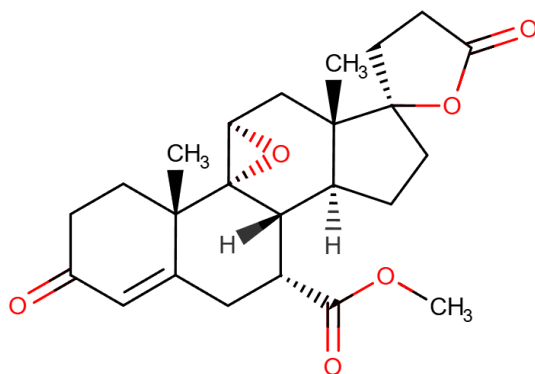


Figura 3.21 Estrutura química da eplerenona. Adaptado de (120).

3.4.6. Inibidores do Co-Transportador de Sódio-Glucose do tipo II

Os SGLT2, inicialmente desenvolvidos para tratar a diabetes tipo II, ganharam destaque na cardiologia pelos seus benefícios significativos no tratamento da ICFeR. Fármacos como a dapagliflozina (**Figura 3.22**) e a empagliflozina (**Figura 3.23**) demonstraram reduzir tanto a mortalidade cardiovascular como as hospitalizações por IC (121). Além de controlarem a glicemia ao promoverem a eliminação de glicose pela urina, estes fármacos exercem efeitos benéficos no coração, como a diurese osmótica, natriurese, melhoria do metabolismo do miocárdio e ações anti-inflamatórias e anti-fibróticas. A ICFeR resulta de uma contractilidade reduzida do coração, levando à ativação de sistemas como o SRAA e o sistema nervoso simpático, que agravam a condição por meio de retenção de líquidos, vasoconstrição e remodelação cardíaca. A presença de inflamação crônica e estresse oxidativo também aceleram o dano ao músculo cardíaco. Os SGLT2 ajudam a modular esses mecanismos patológicos, melhorando a função cardíaca e contribuindo para a redução da mortalidade em pacientes com ICFeR (122).

Ambos os fármacos são indicados para o tratamento da DM2, IC e DRC. A posologia recomendada é 10 mg de empagliflozina ou de dapagliflozina uma vez por dia. No que diz respeito às interações medicamentosas, é necessário ter em atenção a administração concomitante de SGLT2 com diuréticos, pois pode ocorrer o aumento do efeito diurético das tiazidas e dos diuréticos da ansa, aumentando o risco de desidratação e hipotensão; e com o uso concomitante de insulina pode existir aumento do risco de hipoglicemia (123, 124).

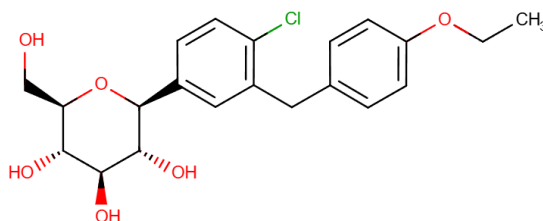


Figura 3.22 Estrutura química da dapagliflozina. Adaptado de (125).

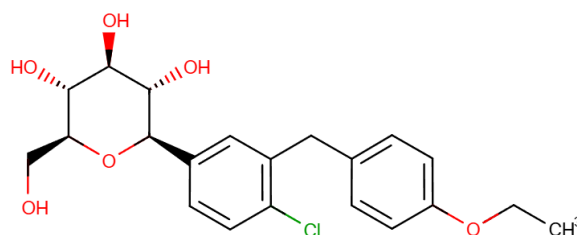


Figura 3.23 Estrutura química da empagliflozina. Adaptado de (126).

3.4.7. Diuréticos de Ansa

Os diuréticos da ansa atuam de forma a inibir o co-transporte de Na^+ , K^+ e 2Cl^- no ramo ascendente da ansa de Henle, reduzindo a reabsorção destes íons (127). Estes fármacos continuam a ser eficazes mesmo em pacientes com a função renal comprometida ou resistentes a outros diuréticos. Os diuréticos da ansa aumentam a excreção de cálcio, mas raramente causam hipocalcemia em utentes com níveis normais. Além disso, podem aumentar o fluxo sanguíneo renal por meio da produção de prostaglandinas, um efeito que pode ser reduzido com o uso concomitante de AINE, que inibem a síntese dessas substâncias (61).

Esta classe de fármacos é considerada o tratamento de escolha no edema pulmonar agudo e edema periférico, seja agudo ou crônico, especialmente quando causados por insuficiência cardíaca ou renal (128). Devido à sua ação rápida, principalmente quando administrados por via intravenosa, são indicados em situações de emergência, como o edema pulmonar agudo. Além disso, estes diuréticos, quando usados com hidratação adequada, auxiliam no tratamento da hipercalcemia, pois aumentam a excreção de cálcio nos túbulos renais. São ainda úteis no tratamento da hipercalemia. Os efeitos indesejáveis mais comuns são ototoxicidade, hiperuricemia, hipovolemia aguda, depleção de potássio e hipomagnesemia (61).

A bumetanida, a furosemida, a torsemida e o ácido etacrínico são diuréticos da ansa, no entanto, a furosemida é o fármaco mais utilizado.

3.4.7.1. Furosemida

A furosemida (**Figura 3.24**) é contraindicada quando há hipersensibilidade a sulfonamidas, desidratação, insuficiência renal com anúria, falência renal, estados comatosos, hipocalemia e hiponatremia grave, doença de Addison, intoxicação com digitálicos, porfírias e durante a amamentação. Existem alguns cuidados a ter com a administração de furosemida, por exemplo a absorção deste fármaco depende da ingestão de alimentos anteriormente, a administração concomitante de furosemida com outros anti-hipertensores pode provocar uma hipotensão acentuada (129). A toxicidade deste fármaco está relacionada com a redução do volume sanguíneo, desequilíbrio eletrolítico, desidratação, hipocaliemia e hipotensão (130).

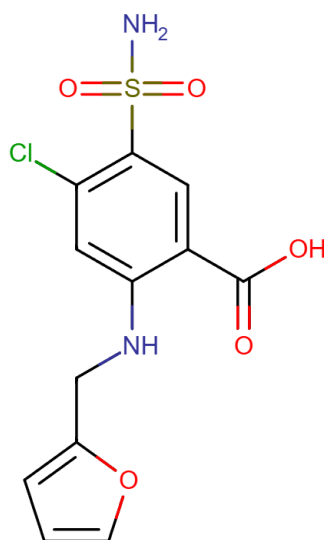


Figura 3.24 Estrutura química da furosemida. Adaptado de (131).

3.4.8. Inotrópicos

Os fármacos inotrópicos positivos atuam de forma a aumentar a contratilidade do coração, o que leva a um maior débito cardíaco. Esse efeito ocorre principalmente por meio do aumento da concentração de cálcio no interior das células do músculo cardíaco. Todavia, embora eficazes no curto prazo, estes fármacos, com exceção da digoxina, têm sido associados à redução da sobrevida, especialmente em pacientes com ICFeR de origem isquêmica (61).

Os fármacos inotrópicos positivos dividem-se em: glicosídeos digitálicos, que é a digoxina; agonistas adrenérgicos β_1 , a dobutamina; e inibidores da fosfodiesterase, a milrinona (61).

3.4.8.1. Digoxina

A digoxina (**Figura 3.25**) atua de forma a inibir a bomba Na^+/K^+ - ATPase nas células do coração, o que reduz a saída de sódio e, conseqüentemente, interfere na troca de sódio por cálcio (132). Isso resulta num aumento do cálcio intracelular, o que melhora a contratilidade do músculo cardíaco e aumenta o débito cardíaco. Além disso, a digoxina eleva o tônus vagal, reduzindo a frequência cardíaca e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Também diminui a condução pelo nó atrioventricular, sendo útil no controle da fibrilhação auricular. No entanto, a inibição intensa da Na^+/K^+ - ATPase pode tornar a membrana celular mais excitável, elevando o risco de arritmias (61).

A digoxina é indicada para pacientes com ICFeR grave, após o início do tratamento com IECA, β -bloqueador e diuréticos. Concentrações séricas baixas (0,5-0,8 ng/ml) são consideradas benéficas, pois reduzem hospitalizações e podem melhorar a sobrevida. Em níveis mais altos, apesar de ainda evitar internamentos, a mortalidade tende a aumentar. A digoxina não é recomendada para pacientes com IC diastólica ou do lado direito, exceto se houver fibrilhação auricular. Doentes com IC ligeira ou moderada geralmente respondem bem a outros fármacos e não necessitam de digoxina (61). A digoxina, em concentrações séricas baixas, é geralmente bem tolerada, mas possui um índice terapêutico muito estreito, o que torna a sua toxicidade relativamente comum e uma causa frequente de hospitalizações (133). Sinais iniciais de toxicidade incluem anorexia, náusea, vômitos, visão turva ou amarelada (xantopsia) e arritmias cardíacas (134).

A digoxina não deve ser utilizada em casos de bloqueio cardíaco completo intermitente ou bloqueio auriculoventricular, arritmias causadas por glicosídeos cardíacos e em casos de taquicardia. Na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, o seu uso só é considerado quando há fibrilhação auricular associada à IC (134).

As interações com este fármaco podem ocorrer por diversos mecanismos, como alterações na excreção renal, na ligação aos tecidos ou às proteínas plasmáticas, na distribuição corporal, na absorção intestinal, na atividade da glicoproteína-P e na sensibilidade individual ao fármaco. A digoxina é um substrato da glicoproteína-P, o que significa que inibidores dessa proteína podem aumentar os seus níveis no sangue, promovendo maior absorção e/ou diminuindo a sua excreção renal. Por outro lado, os fármacos que induzem a glicoproteína-P podem reduzir as concentrações plasmáticas de digoxina (134).

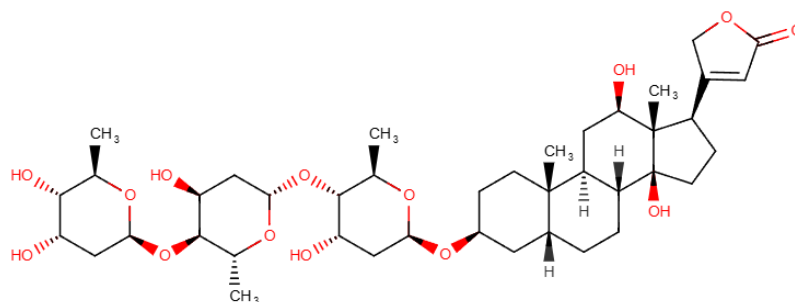


Figura 3.25 Estrutura química da digoxina. Adaptado de (135).

3.4.8.2. Dobutamina

A dobutamina é uma amina simpaticomimética que estimula predominantemente os recetores adrenérgicos β_1 , originando uma resposta inotrópica e cronotrópica positiva dependente da dose (136).

Os agonistas adrenérgicos β_1 , como a dobutamina (**Figura 3.26**), melhoram a performance cardíaca, causando efeitos inotrópicos positivos e vasodilatação. A dobutamina é o inotrópico mais usado, excetuando a digoxina. Os β -agonistas adrenérgicos aumentam a adenosina monofosfato cíclico (AMPc) intracelular, o que resulta na ativação da proteinocinase. A proteinocinase fosforila canais lentos de cálcio, aumentando a entrada de iões cálcio nas células do miocárdio e a contração. O fármaco deve ser administrado por via intravenosa e é usado primariamente no tratamento da IC aguda em ambiente hospitalar (61).

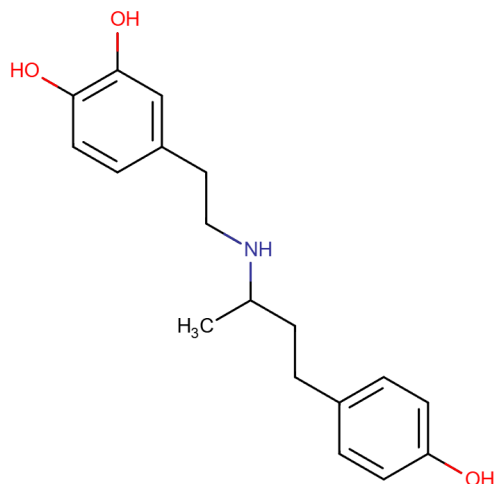


Figura 3.26 Estrutura química da dobutamina. Adaptado de (137).

3.4.8.3. Milrinona

A milrinona (**Figura 3.27**) é um inibidor da fosfodiesterase que aumenta a concentração intracelular de AMPc. Como os agonistas adrenérgicos β , isso resulta num aumento do cálcio intracelular e, assim, aumentando a contratilidade cardíaca (61). No miocárdio, a milrinona aumenta a função sistólica tendo em conta o seu efeito inotrópico e um aumento cronotrópico devido à sua atividade vasodilatadora. Relativamente aos efeitos indesejáveis, estes são maioritariamente o risco de hipotensão, bradicardia sinusal, oligúria, hemorragia e disfunção do miocárdio em pacientes com FEVE < 40% (138).

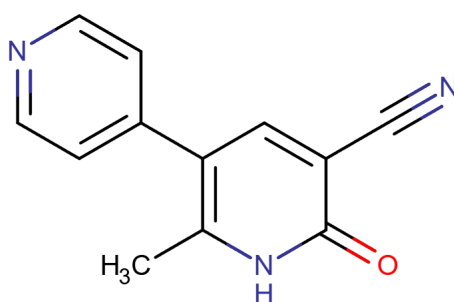


Figura 3.27 Estrutura química da milrinona. Adaptado de (139).

3.4.9 Levossimendano

O levossimendano (**Figura 3.28**) apresenta cinética linear sem comprometimento renal e hepático. É administrado por via intravenosa, mas o fármaco tem uma biodisponibilidade oral de 85%. O levossimendano possui um mecanismo de ação triplo (140): i) o efeito inotrópico é devido à sensibilização ao cálcio alcançada através da ligação seletiva à troponina C cardíaca, resultando num aumento da contratilidade cardíaca na ausência de alterações na homeostase eletrofisiológica dos cardiomiócitos e com relaxamento miocárdio; ii) ativação dos canais K^+ ATP-dependentes em células musculares lisas vasculares. Este mecanismo resulta em melhor entrega de oxigênio ao miocárdio na ausência de consumo de oxigênio, enquanto promove vasodilatação arterial e venosa; e iii) promove a abertura dos canais de K^+ dependentes de ATP nas mitocôndrias, produzindo um efeito cardioprotetor e protetor de órgãos. Para além disso, o fármaco ainda apresenta possíveis efeitos anti-inflamatórios (141). Os efeitos indesejáveis associados incluem hipotensão, náuseas e cefaleias. Em relação às arritmias, a infusão de levossimendano está associada a um aumento da incidência de fibrilhação auricular em comparação com a dobutamina. No entanto, ao contrário de outros inotrópicos, o levossimendano não aumenta a concentração intracelular de cálcio e o consumo de oxigênio do miocárdio, o que significa que arritmias ventriculares são improváveis durante o tratamento (142). As contraindicações associados à toma deste fármaco incluem hipotensão sintomática grave, obstrução mecânica significativa que afeta o enchimento e/ou o fluxo ventricular, insuficiência real grave e insuficiência hepática grave (141).

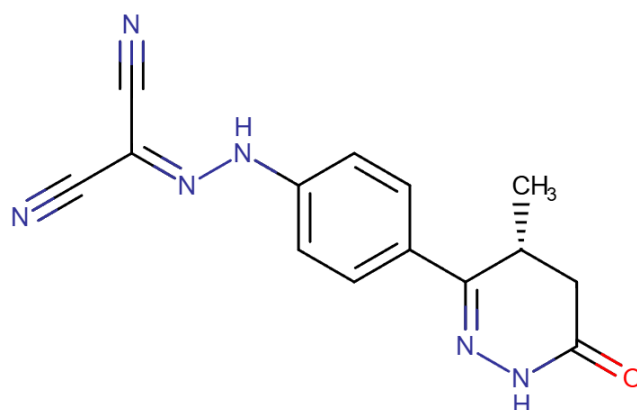


Figura 3.28 Estrutura química do levossimendano. Adaptado de (143).

3.4.10. Ivabradina

A ivabradina (**Figura 3.29**) atua como um agente cronotrópico negativo induzindo um bloqueio dependente da concentração do canal de nucleotídeo cíclico ativado por hiperpolarização. Os miócitos do nó sinoauricular apresentam despolarização diastólica espontânea, regulada por canais HCN (cianeto de hidrogénio), que geram a corrente para a entrada de iões sódio e potássio (144). A ivabradina atua de forma a inibir seletivamente os canais HCN ao ligar-se ao seu sítio intracelular, reduzindo a entrada de catiões e, assim, diminui a inclinação da despolarização. Isso resulta na redução da frequência cardíaca sem afetar a contratilidade miocárdica, sendo esse mecanismo a base da sua ação terapêutica. A ivabradina possui efeitos dependentes do uso, agindo apenas quando os canais HCN estão abertos, o que significa que a sua eficácia é maior em pacientes com as frequências cardíacas mais elevadas. Esse efeito é considerado clinicamente vantajoso, já que a redução da frequência cardíaca em pacientes com IC está associada à diminuição da mortalidade hospitalar. Os benefícios hemodinâmicos incluem redução do consumo de oxigénio do miocárdio, prolongamento do tempo de enchimento diastólico e aumento da perfusão coronária. Estas propriedades tornam a ivabradina útil no tratamento da IC e outras condições clínicas associadas à frequência cardíaca elevada (145).

Este fármaco é indicado para o tratamento sintomático na angina de peito crónica estável e no tratamento com ICC (146).

A ivabradina é contraindicada quando a frequência cardíaca em repouso é inferior a 70 bpm, EAM, hipotensão grave, insuficiência hepática grave, dependência de *pacemaker*, angina instável, entre outras (146).

A ivabradina é metabolizada exclusivamente pelo citocromo CYP3A4, embora atue como um inibidor muito fraco desta isoenzima. Esta não altera significativamente o metabolismo ou os níveis plasmáticos de outros fármacos metabolizados pelo CYP3A4, mesmo que sejam inibidores ligeiros, moderados ou fortes. No entanto, fármacos que inibem ou induzem o CYP3A4 podem afetar o metabolismo da ivabradina de forma clinicamente relevante. Inibidores do CYP3A4 aumentam as concentrações plasmáticas da ivabradina, elevando o risco de bradicardia excessiva. Por sua vez, os indutores do CYP3A4 reduzem as suas concentrações plasmáticas, podendo diminuir a sua eficácia (146).

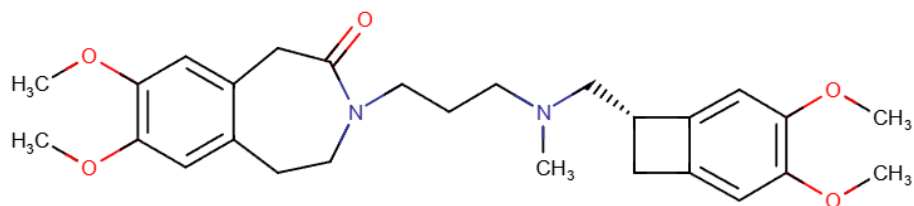


Figura 3.29 Estrutura química da ivabradina. Adaptado de (147).

3.4.11. Hidralazina e Nitratos

A hidralazina (**Figura 3.30**) é um vasodilatador que produz relaxamento do músculo liso vascular, primariamente em artérias e arteríolas. Isso resulta numa diminuição da resistência periférica e, por isso, da pressão arterial. Este fármaco produz estimulação reflexa do coração, resultando em aumento da contratilidade do miocárdio, da frequência cardíaca e do consumo de oxigênio (61). Os seus principais efeitos indesejáveis incluem cefaleias, taquicardia, náuseas, sudorese, arritmias e precipitação de angina (148).

Os nitratos orgânicos (**Figura 3.31**) relaxam o músculo liso vascular pela sua conversão intracelular em iões nitritos, e, então, a óxido nítrico, que ativa a guanilato ciclase e aumenta a guanosina monofosfato cíclico (GMPc). O GMPc aumentado leva à desfosforilação das cadeias leves de miosina, resultando em relaxamento do músculo liso vascular (61). Nitratos, como a nitroglicerina (**Figura 3.32**), causam a dilatação das veias grandes, o que reduz a pré-carga e, assim, reduz o trabalho do coração. Acredita-se ser esse o principal mecanismo de ação no tratamento da angina (149). Os nitratos também dilatam os vasos coronários, proporcionando aumento na oferta de sangue para o músculo cardíaco. O efeito indesejável mais comum dos nitratos orgânicos é a cefaleia. Doses altas de nitratos também podem causar hipotensão postural, rubor facial e taquicardia (61).

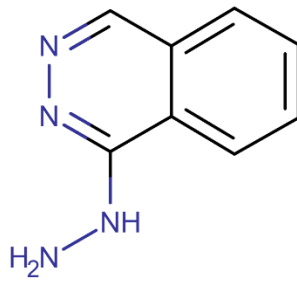


Figura 3.30 Estrutura química da hidralazina. Adaptado de (150).

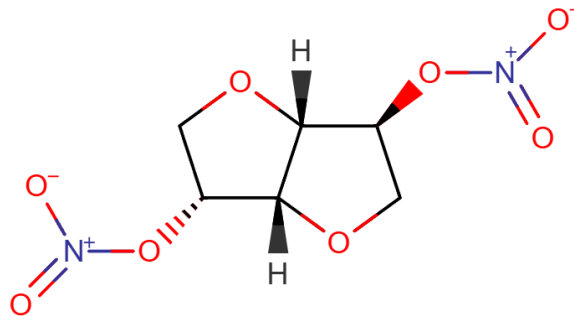


Figura 3.31 Estrutura química do dinitrato de isossorbida. Adaptado de (151).

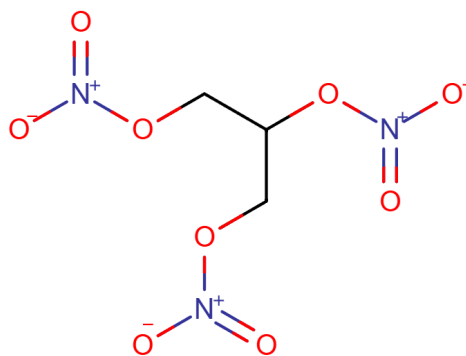


Figura 3.32 Estrutura química da nitroglicerina. Adaptado de (152).

3.4.12. Vericiguat

Os estimuladores da guanilato ciclase solúvel (Sgc) representam uma nova alternativa terapêutica para pacientes com IC. Em indivíduos com IC, a atividade da enzima sGC, que atua como receptor do óxido nítrico (NO), costuma estar diminuída, o que contribui para o mau funcionamento do coração e dos vasos sanguíneos. Quando o NO se liga à sGC, há um aumento dos níveis intracelulares de GMPc, o que melhora o tônus vascular, a contratilidade do coração e ajuda a combater a remodelação cardíaca negativa (153). O vericiguat (**Figura 3.33**) é o primeiro estimulador oral da sGC aprovado para tratar adultos com ICFeR que apresentem sintomas persistentes e agravamento recente da condição (154).

O vericiguat tem como efeitos indesejáveis, hipotensão, anemia, distúrbios gastrointestinais e cefaleias. O uso concomitante com outros estimuladores da sGC, como o riociguat, é contraindicado, pois pode causar hipotensão acentuada. Este fármaco pode causar malformações fetais e, como tal, é contraindicado em grávidas (155).

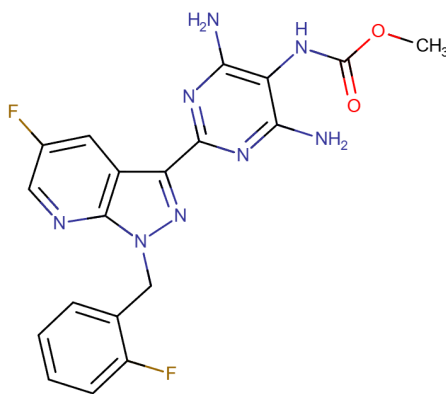


Figura 3.33 Estrutura química do vericiguat. Adaptado de (156).

3.4.13. Trimetazidina

A trimetazidina (TMZ; **Figura 3.34**) é um inibidor competitivo da 3-cetoacil coenzima A tiosulfotransferase, sendo um agente metabólico que inibe a oxidação de ácidos gordos e promove a utilização de glicose, aumentando a eficiência energética do miocárdio. Originalmente usada na doença arterial coronária, a TMZ tem mostrado efeitos

promissores no tratamento da IC. Este fármaco, melhora a FEVE, sintomas clínicos e reduz hospitalizações, particularmente quando combinada com bloqueadores adrenérgicos β . Também protege o miocárdio contra o estresse oxidativo, sobrecarga de cálcio e acidose celular. Contudo, a utilização de TMZ em IC não isquêmica ainda carece de evidências científicas (157).

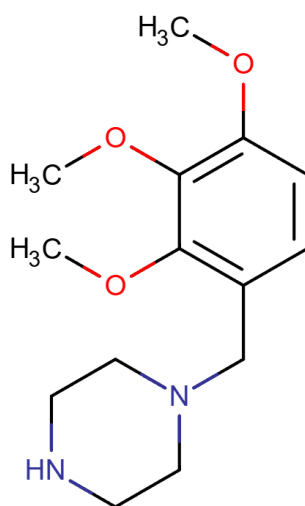


Figura 3.34 Estrutura química da trimetazidina. Adaptado de (158).

3.4.14. Agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1)

Os agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) são utilizados no tratamento da DM2 e da obesidade, uma vez que promovem a redução do peso corporal e glicemia, contribuindo para uma diminuição de eventos cardiovasculares. Os GLP-1 reduzem eventos cardiovasculares graves em pacientes com DM2, logo promovem efeitos benéficos direta ou indiretamente sobre o sistema cardiovascular (159). O papel benéfico na IC destes fármacos deve-se aos seus efeitos anti-inflamatórios, função endotelial melhorada e melhorias na frequência cardíaca. Assim, previne-se a remodelação cardíaca diminuindo a hipertrofia cardíaca, bem como o consumo de oxigénio do miocárdio (160).

3.4.14.1. Semaglutido

O semaglutido (**Figura 3.35**) é especialmente eficaz na melhoria da qualidade de vida e da função física do paciente. Assim, este fármaco pode ser uma estratégia terapêutica eficaz e bem tolerada para doentes com ICFEp e obesidade, tendo benefícios que vão além da perda de peso (161). Os efeitos indesejáveis mais comuns deste fármaco são hipoglicémia, diarreia e náuseas (162).

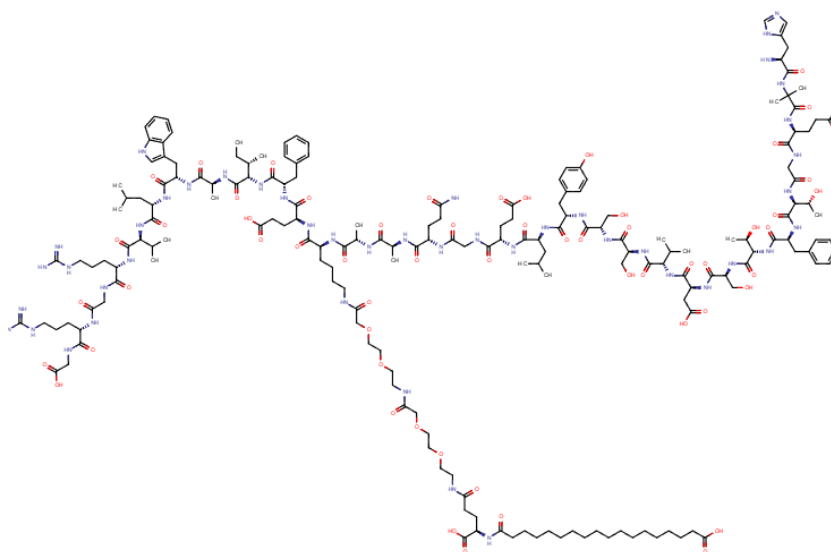


Figura 3.35 Estrutura química do semaglutido. Adaptado de (163).

3.4.14.2. Liraglutido

O liraglutido (**Figura 3.36**) é utilizado no tratamento da DM2, uma vez que reduz os níveis de glicose no sangue, desacelera o esvaziamento gástrico e aumenta a secreção de insulina dependente de glicose. É também usado no tratamento da obesidade, contribuindo para a perda de peso com base em mudanças do estilo de vida, principalmente por redução do apetite (160). Os efeitos indesejáveis mais frequentes são os distúrbios gastrointestinais, como as náuseas e diarreia (164).

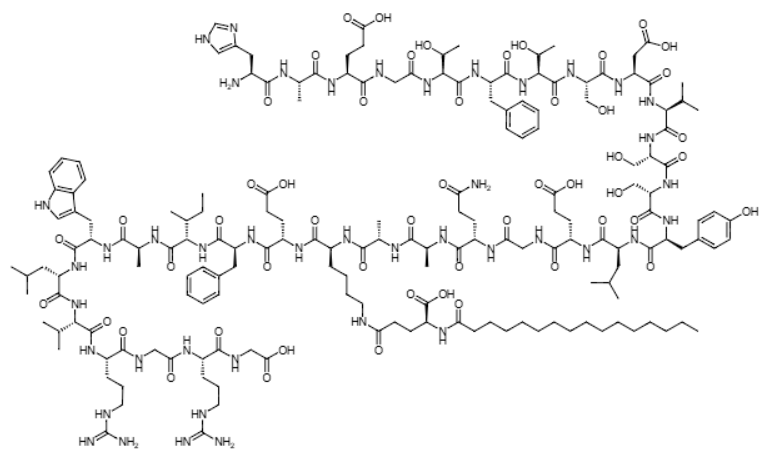


Figura 3.36 Estrutura química do liraglutido. Adaptado de (165).

4. Fármacos em investigação

A HTA é um dos principais e mais comuns fatores de risco que leva ao desenvolvimento e progressão da IC em todos os espectros da FEVE, em particular na ICFEr. Assim, é necessário que os fármacos desenvolvidos satisfaçam as necessidades de cada patologia, para além das classes farmacológicas.

A finerenona é um antagonista seletivo não esteroide do recetor da aldosterona e tem demonstrado efeitos favoráveis em pacientes com ICFEm e ICFEp, especialmente naqueles com DRC e DM2 (166). Foi comprovado que a finerenona reduz a morte cardiovascular, EAM, AVC, hospitalização por IC e o desenvolvimento da IC de início recente. Além do controlo da sobrecarga de fluidos, a finerenona pode melhorar parâmetros como estresse oxidativo, fibrose, disfunção endotelial e rigidez vascular. Existem estudos pré-clínicos que sugerem benefícios adicionais quando esta é combinada com a empagliflozina (24).

Indivíduos com IC têm maior probabilidade de desenvolver DM2 ao longo do tempo do que pessoas saudáveis. Gradualmente, a diabetes tende a agravar o quadro clínico da IC, há um aumento dos sintomas, pior qualidade de vida, a função renal deteriora-se mais rapidamente e há um crescimento do número de hospitalizações destes pacientes. O uso de ARA II e de IECA diminui o risco de desenvolvimento de diabetes tanto em pacientes com IC como naqueles com HTA ou pré-diabetes. Desta forma, a finerenona reduz aproximadamente 24% o risco de desenvolvimento da diabetes em pacientes com ICFEp ou ICFEm, especialmente naqueles com pré-diabetes. Esse efeito representa um benefício clínico adicional da finerenona, além do impacto na IC, e parece ser independente de outras terapias com ARA II, IECA ou SGLT2 (167).

CDR132L, é um inibidor sintético de oligonucleotídeo antisense de ácido nucleico bloqueado com uma estrutura totalmente fosforilada, que inibe o microRNA-132-3p (miR-132) de primeira classe. Por sua vez, o miR-132 é um RNA regulador que, em resposta ao estresse dos cardiomiócitos é regulado positivamente no tecido cardíaco. A superativação do miR-132 no tecido cardíaco leva à remodelação cardíaca adversa progressiva, levando à IC. Estudos pré-clínicos, mostram que o fármaco é seguro, atinge eficazmente o tecido cardíaco e reduz de forma potente e dose-dependente os níveis de miR-132 no coração e no plasma. O CDR132L atua contra a remodelação cardíaca adversa, melhora a FEVE, reduz os níveis de NT-proBNP e melhora a função cardíaca sistólica e diastólica (168).

Sabe-se que os GLP-1 são muito utilizados no tratamento da DM2 e da obesidade, no entanto, estudos de fase III mostram que esta classe de fármacos está a ser estudada em pacientes com ICFEp, uma vez que reduzem o aparecimento de eventos cardiovasculares (159).

A inflamação está fortemente ligada à progressão e ao agravamento da IC, especialmente da ICA, onde a sua ativação é mais intensa e associada a piores desfechos. As terapias anti-inflamatórias ainda não demonstraram benefícios clínicos, no entanto, a coliquicina é o único anti-inflamatório aprovado em DCV para prevenir recorrências de pericardite e reduzir eventos CV em adultos com DCV aterosclerótica estabelecida ou em risco de desenvolvê-la (169). Pode-se concluir que este fármaco demonstrou eficácia anti-inflamatória significativa e segurança em pacientes com ICA, mas ainda sem benefício claro nos biomarcadores, como é o caso de NT-proBNP. Sabe-se que estão em curso ensaios clínicos para avaliar se os efeitos anti-inflamatórios se traduzem em melhor estabilidade clínica e redução de efeitos adversos em pacientes com ICA (170).

A anemia é muito frequente na IC, sendo a deficiência de ferro a causa mais comum. Desta forma, há um comprometimento do transporte de oxigénio e do metabolismo energético, especialmente no músculo cardíaco, devido à baixa disponibilidade de ferro para a síntese de hemoglobina. Assim, em adultos com IC e deficiência de ferro pode se utilizar a carboximaltose férrica que irá disponibilizar ferro às proteínas de transporte e armazenamento, a transferrina e ferritina, respetivamente (171).

5. Medidas não farmacológicas

A educação do utente sobre os mecanismos de IC e as mudanças no estilo de vida que podem ser benéficas desempenham um papel crucial no aprimoramento das habilidades de autocuidado, sendo fundamental a educação personalizada, baseada em evidências científicas.

Os hábitos alimentares devem ser adaptados às necessidades específicas de cada paciente. Para pessoas com IC que tenham obesidade ou excesso de peso, é indicada uma alimentação com restrição calórica. No entanto, em casos de IC em estágios mais avançados (classes C e D), é necessário considerar o chamado “paradoxo da obesidade”. Nestes casos, recomenda-se cautela na perda de peso, pois é importante evitar a sarcopenia e a caquexia cardíaca, condições que podem piorar o

prognóstico de IC. Em pacientes com IC recomenda-se a restrição de sódio (<5g/dia) de forma a reduzir os sintomas de congestão. Além da alimentação, mudanças no estilo de vida devem incluir a cessação tabágica, controlo do estresse e moderação no consumo de álcool. As intervenções relacionadas com a gestão do estresse têm mostrado benefícios da redução da ansiedade, sintomas depressivos, melhoria da qualidade de vida e da capacidade funcional. Os pacientes com IC devem receber educação e apoio específicos numa abordagem multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, enfermeiros, nutricionistas, farmacêuticos, assistentes sociais e clínicos de saúde mental (172).

Em doentes com ICFe é recomendada a atividade física aeróbica, sendo que é uma abordagem não farmacológica reconhecida para melhorar os aspetos fisiológicos, clínicos e prognósticos de IC, como é o caso do aumento do débito cardíaco (172).

A Terapia de Ressincronização Cardíaca (TRC) é uma intervenção não farmacológica essencial no tratamento da IC moderada a grave. Com eficácia comprovada por diversos ensaios clínicos, a TRC melhora os sintomas e a função do ventrículo esquerdo em pacientes com disfunção sistólica e dessincronização cardíaca. As diretrizes recomendam a TRC, especialmente em pacientes com IC sintomática, fração de ejeção reduzida e em ritmo sinusal (172).

6. Intervenção Farmacêutica

Os farmacêuticos desempenham um papel essencial no cuidado de pacientes com IC, tanto em ambientes comunitários quanto hospitalares. Por meio de práticas colaborativas, os farmacêuticos podem ajustar e monitorizar a terapia guiada por diretrizes para IC com FE. Também contribuem para melhorar o acesso a medicamentos, sugerir alternativas em caso de escassez, educar os pacientes, avaliar fármacos inadequados, prevenir interações medicamentosas, identificar efeitos indesejáveis, auxiliar no controlo de doenças crónicas e vacinação. A presença de um farmacêutico clínico é obrigatória nas equipas de transplante devido ao seu elevado conhecimento sobre medicamentos e para monitorizar planos terapêuticos. Devido ao seu alto conhecimento em farmacocinética e farmacodinâmica, os farmacêuticos clínicos contribuem para a identificação de interações medicamentosas, prevenindo efeitos adversos, ajustando doses individualizadas e orientam sobre a monitorização e uso adequado do medicamento (173).

Para pacientes com dispositivos de suporte circulatório mecânico, os farmacêuticos também são fundamentais na escolha, ajuste e monitorização da anticoagulação, tanto antes quanto depois da cirurgia (174).

O farmacêutico comunitário encontra-se mais próximo do paciente do que o respetivo médico o que implica uma maior proximidade deste com os doentes. É o farmacêutico que observa todo o histórico de medicamentos que o paciente está a tomar, avalia a posologia prescrita, está mais atento a possíveis efeitos adversos bem como o aparecimento de sintomas na deteção de novas patologias ou até mesmo do agravamento de determinada doença e ainda com o reforço de medidas não farmacológicas, como a restrição de sal (175). Os doentes vêem o farmacêutico como um confidente, em que muitas vezes se expressam mais do que com o próprio médico. No futuro, prevê-se que os farmacêuticos comunitários desempenhem um papel mais valorizado tanto a nível de remuneração como da parte dos pacientes no que diz respeito a consultas farmacêuticas bem como no aconselhamento prestado ao longo do atendimento. Para isto ser possível, tem que haver um maior incentivo por parte das equipas de trabalho de forma a haver mais tempo para este tipo de serviços que são tão importantes nos dias de hoje (176).

Os pacientes com IC são, por vezes, internados devido a uma incorreta gestão da terapêutica e conseqüentemente ocorre o aparecimento dos sintomas relacionados com a doença. Desta forma, é no hospital que farmacêuticos e médicos conseguem ajustar a terapêutica do paciente para que este tenha qualidade de vida. O farmacêutico hospitalar tem um papel muito importante nestes casos, pois como especialista do medicamento tem a formação suficiente para auxiliar o médico na prescrição da nova terapêutica, sendo que há evidências científicas de melhores resultados por parte dos pacientes quando os profissionais de saúde trabalham em conjunto (177).

7. Conclusão

A IC é uma doença multifatorial e progressiva com elevada prevalência e impacto na qualidade de vida dos doentes. Apesar dos avanços ao nível do diagnóstico e da farmacoterapia, continua a representar um desafio significativo para os sistemas de saúde, especialmente face ao envelhecimento populacional e à crescente incidência de fatores de risco como a HTA, diabetes e obesidade.

O diagnóstico precoce, baseado numa avaliação clínica rigorosa e em exames complementares, como o ecocardiograma e os biomarcadores (p. ex., o BNP), é essencial para uma abordagem terapêutica eficaz.

O algoritmo de tratamento farmacológico da IC, particularmente da IC FEr, tem sido atualizado à luz da evidência científica, onde se destaca a importância de uma abordagem multifarmacológica precoce. Esta centra-se em cinco classes fundamentais com benefício robusto na redução da mortalidade e hospitalizações: IECA, ARA II, bloqueadores adrenérgicos β , antagonistas da aldosterona e SGLT2. A introdução destas terapêuticas deve ser efetuada de forma precoce e simultânea, sempre que possível, com titulação progressiva conforme a tolerabilidade. Para além destas classes, o algoritmo prevê o uso de fármacos adicionais em doentes selecionados, como a ivabradina, o vericiguat ou a digoxina. No caso da IC FEp, estudos recentes evidenciaram benefícios dos SGLT2 também nesta população, representando um avanço significativo na abordagem destes doentes.

Para além da terapêutica farmacológica, as medidas não farmacológicas são fundamentais para a gestão da doença, como a restrição salina, o controlo do perfil lipídico, a prática de exercício físico e a educação do doente (literacia em saúde).

Neste contexto, o farmacêutico assume um papel cada vez mais relevante ao nível do acompanhamento farmacoterapêutico, na promoção à adesão terapêutica, na deteção de interações medicamentosas e efeitos indesejáveis, e na educação do doente. A sua intervenção contribui para melhores resultados de saúde e para a redução de hospitalizações.

Em suma, a gestão da IC deve ser multidisciplinar, centrada no doente e sustentada por uma abordagem individualizada, onde a farmacoterapia desempenha um papel primordial e o farmacêutico emerge como um agente de saúde imprescindível.

8. Referências bibliográficas

1. Gouveia M, Ascensão R, Fiorentino F, Guerra da Costa J, Broeiro-Gonçalves P, Gamito da Fonseca M, *et al.* Current costs of heart failure in Portugal and expected increases due to population aging. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2020;39(1):3-11.
2. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano T, *et al.* *Glob Heart*. World Heart Federation. 2024;19(1):11.
3. Ouyang J, Wang H, Huang J. The role of lactate in cardiovascular diseases. *Cell Commun Signal*. 2023;21(1):317.
4. Golla M, Shams P. *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
5. Savarese G, Moritz Becher P, Lund L, Seferovic P, Rosano G, Coats A. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87.
6. Khan M, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J. Global epidemiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(10):717-34.
7. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byun J, Colvin M, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e876-e94.
8. Schumacher P, Becker N, Tsuyuki R, Griese-Mammen N, Koshman S, McDonald M, *et al.* The evidence for pharmacist care in outpatients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):3566-76.
9. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H, Abdelhamid C, Adamopoulos S, Albert N, *et al.* Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352-80.
10. Beghini A, Sammartino A, Papp Z, Von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, *et al.* 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025;12(1):8-42.

11. Ciuca-Pană MA, Boulmpou A, Ileri C, Manzi G, Golino M, Ostojic M, *et al.* Chronic Heart Failure and Coronary Artery Disease: Pharmacological Treatment and Cardiac Rehabilitation. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(2):211.
12. Amdani S, Conway J, George K, Martinez H, Asante-Korang A, Goldberg C, *et al.* Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;150(2):e33-e50.
13. Cotter G, Davison B, Mann D, Biegus J, Termaaten J, Pagnesi M, *et al.* Acute Heart Failure: Transitioning From Symptom-Based Care to Remission. *J Card Fail*. 2025(25):00046-6.
14. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021(21):00050-6.
15. Campbell P, Rutten F, My Lee M, Hawkins N, Petrie M. Heart failure with preserved ejection fraction: Everything the clinician needs to know. *Lancet*. 2024;403(10431):1083-92.
16. Severino P, D'Amato A, Proserpi S, Dei Cas A, Mattioli A, Cevese A, *et al.* Do the Current Guidelines for Heart Failure Diagnosis and Treatment Fit with Clinical Complexity? *J Clin Med*. 2022;11(3):857.
17. Bozkurt B. Contemporary pharmacological treatment and management of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(8):545-55.
18. Santos-Ferreira D, Fontes-Carvalho R. Heart failure care: The time has come to tackle the cardiovascular "epidemic" of the XXI century. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(11):893-4.
19. Yang Y, Gao J, Qin Z, Lu Y, Xu Y, Guo J, *et al.* The Present Clinical Treatment and Future Emerging Interdisciplinary for Heart Failure: Where we are and What we can do. *Intensive Care Res*. 2023 3:3-11.
20. Xanthopoulos A, Christofidis C, Pantsios C, Magouliotis D, Bourazana A, Leventis I, *et al.* The Prognostic Role of Spot Urinary Sodium and Chloride in a Cohort of Hospitalized Advanced Heart Failure Patients: A Pilot Study. *Life (Basel)*. 2023;13(3):698.
21. Golla M, Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure and Ejection Fraction. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
22. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: Cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):337-44.
23. Oktay A, Paul T, Koch C, Lavie C. Diabetes, Cardiomyopathy, and Heart Failure. *Endotext*; 2023.

24. Gallo G, Savoia C. Hypertension and Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6661.
25. Borlaug B, Jensen M, Kitzman D, Lam C, Obokata M, Rider O. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: New insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023;118(18):3434-50.
26. Hinton A, Claypool S, Neikirk K, Senoo N, Wanjalla C, Kirabo A, *et al.* Mitochondrial Structure and Function in Human Heart Failure. *Circ Res.* 2024 135(2):372-96.
27. Boulet J, Sridhar V, Bouabdallaoui N, Tardif JC, White M. Inflammation in heart failure: Pathophysiology and therapeutic strategies. *Inflamm Res.* 2024;73:709-23.
28. Ullah A, Sajid S, Qureshi M, Kamran M, Anwaar M, Naseem M, *et al.* Novel Biomarkers and the Multiple-Marker Approach in Early Detection, Prognosis, and Risk Stratification of Cardiac Diseases: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(7):e42081.
29. Shi C, Aboumsallem J, Suthahar N, O de Graaf A, Jansen J, van Zeventer I, *et al.* Clonal haematopoiesis of indeterminate potential: associations with heart failure incidence, clinical parameters and biomarkers. *Eur J Heart Fail.* 2022;25(1):4-13.
30. Fountain J, Kaur J, Lappin S. Physiology, Renin Angiotensin System. StatPearls: StatPearls Publishing; 2023.
31. Perrone Filardi P, Paolillo S, Indolfi C, Agostoni P, Basso C, Barillà F, *et al.* Position paper of the Italian Society of Cardiology: The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in heart failure patients - Part I: From RAAS identification to clinical trials. *Giornale Italiano di Cardiologia.* 2022;23(3):217-28.
32. Ksiazek S, Hu L, Andò S, Pirklbauer M, Säemann M, Ruotolo C, *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System: From History to Practice of a Secular Topic. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):4035.
33. Samad M, Malempati S, Restini C. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions. *Yale J Biol Med.* 2023 96(1):137-49.
34. Tsutsui H, Albert N, Coats A, Anker S, Bayes-Genis A, Butler J, *et al.* Natriuretic peptides: Role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail.* 2023 25(5):616-31.
35. Shalmi T, Jensen AS, Goetze J. Chapter Three - Cardiac natriuretic peptides. *Adv Clin Chem.* 2024;122:115-39.

36. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-43.
37. Han X, Zhang S, Chen Z, Adhikari B, Zhang Y, Zhang J, *et al.* Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2020;510:298-310.
38. Zhou X, Yi F, Peng L, Jiang J, Lan L. The value of soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2) in the maintenance of hemodialysis patients with heart failure. *Hippokratia.* 2022;26(1):19-24.
39. Bellos I, Marinaki S, Lagiou P, Benetou V. Galectin-3 in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2024;559:119727.
40. Zaborska B, Sikora-Fraç M, Smarż K, Pilichowska-Paszkiel E, Budaj A, Sitkiewicz D, *et al.* The Role of Galectin-3 in Heart Failure-The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential-Where Do We Stand? *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13111.
41. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young H, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh).* 2021;8(15):e2004433.
42. Hanna A, Frangogiannis N. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(6):849-63.
43. Rolski F, Tkacz K, Węglarczyk K, Kwiatkowski G, Pelczar P, Jaźwa-Kusior A, *et al.* TNF- α protects from exacerbated myocarditis and cardiac death by suppressing expansion of activated heart-reactive CD4⁺ T cells. *Cardiovasc Res.* 2024;120(1):82-94.
44. Jang D, Lee A, Shin H, Song H, Park J, Kang T, *et al.* The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719.
45. Zhang H, Dhalla N. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1082.
46. Ridker P, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2021;128(11):1728-46.
47. Tang X, Wang P, Zhang R, Watanabe I, Chang E, Vinayachandran V, *et al.* KLF2 regulates neutrophil activation and thrombosis in cardiac hypertrophy and heart failure progression. *J Clin Invest.* 2022;132(3):e147191.
48. Metzemaekers M, Malengier-Devlies B, Gouwy M, De Somer L, Cunha F, Opdenakker G, *et al.* Fast and furious: The neutrophil and its armamentarium in health and disease. *Med Res Rev.* 2023;43(5):1537-606.
49. Zhou H, Tang Y, Xu T, Cheng B. C-reactive protein: Structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Front Immunol.* 2024;15:1425168.

50. Tian P, Zhao X, Huang L, Feng J, Zhao L, Liang L, *et al.* Prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in patients with non-ischaemic heart failure: Insights from China. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):3345-57.
51. Zhang L, He G, Huo X, Ji R, Tian A, Pu B, *et al.* Long-term cumulative high-sensitivity cardiac troponin T and mortality among patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):1781-92.
52. Von Haehling S, Assmus B, Bekfani T, Dworatzek E, Edelmann F, Hashemi D, *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: Diagnosis, risk assessment, and treatment. *Clin Res Cardiol.* 2024;113:1287-305.
53. Krittanawong C, Britt WM, Rizwan A, Siddiqui R, Khawaja M, Khan R, *et al.* Clinical Update in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2024;21:461-84.
54. Pastore M, Campora A, Mandoli G, Lisi M, Benfari G, Ilardi F, *et al.* Stress echocardiography in heart failure patients: Additive value and caveats. *Heart Fail Rev.* 2024;29(5):1117-33.
55. McCoubrey A, Campbell R. What is the Future of Diagnostics in Heart Failure? *Br J Hosp Med (Lond).* 2025;86(2):1-6.
56. Muscogiuri G, Ricci F, Scafuri S, Guglielmo M, Baggiano A, De Stasio V, *et al.* Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Ischemic Cardiomyopathy. *J Thorac Imaging.* 2022;37(1):2-16.
57. Liu C, Ferrari V, Han Y. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging and Heart Failure. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(4):35.
58. Zeder K, Mak S, Galie N, Rosenkranz S, Maron B. Right heart catheterization in heart failure: Indications, interpretation, and pitfalls. *Eur Heart J.* 2025:ehaf322.
59. Cochran J, Alam A, Guerrero-Miranda C. Importance of right heart catheterization in advanced heart failure management. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;23(1):12.
60. Giner-Sorian M, Monfà R, Vives R, Fernández-García S, Vallano A, Morros R. Clinical characteristics and pharmacological treatment of patients with heart failure in a primary health care cohort. *Aten Primaria.* 2025;57(7):103205.
61. Whalen K, Finkel R, Panavelil T. *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology, 6th Edition.* Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc. USA; 2016.
62. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, Bayes-Genis A, Filippatos G, Abdelhamid M, *et al.* Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(6):776-91.

63. Maddox T, Januzzi J, Allen L, Breathett K, Brouse S, Butler J, *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. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(15):1444-88.
64. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, 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(36):3599-726.
65. Ashkar H, Adnan G, Patel P, Makaryus A. *Dobutamine.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
66. Liu X, Lu M, Yu Y, Shen N, Xia H, Shi J, *et al.* Levosimendan: A New Therapeutical Strategy in Patients with Renal Insufficiency. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2024.
67. Zanza C, Saglietti F, Tesauro M, Longhitano Y, Savioli G, Giosuè Balzanelli M, *et al.* Cardiogenic Pulmonary Edema in Emergency Medicine. *Adv Respir Med.* 2023;91(5):445-63.
68. Ilonze O, Ebong I, Guglin M, Nair A, Rich J, McLaughlin V, *et al.* Considerations in the Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Disease. *JACC Heart Fail.* 2024;12(8):1328-42.
69. Mocumbi A, Humbert M, Saxena A, Jing ZC, Sliwa K, Thienemann F, *et al.* Pulmonary hypertension. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1).
70. Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, Akagi S, Saito Y, Ejiri K, *et al.* Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3587.
71. Borlaug B, Sharma K, Shah S, Ho J. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1810-34.
72. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, Bueno de Oliveira R, Massy Z, Sarafidis P, *et al.* Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2017-32.
73. Cutrell S, Alhomoud I, Mehta A, Talasaz A, Van Tassel B, Dixon D. ACE-Inhibitors in Hypertension: A Historical Perspective and Current Insights. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25(9):243-50.
74. Migliavaca CB, Stein C, Colpani V, Eibel B, Bgeginski R, Simões MV, *et al.* High-dose versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Openheart.* 2020 7(2):e001228.
75. Resumo das Características do Medicamento Captopril Bluepharma® / Captopril, 25 mg, comprimido. Lisboa: INFARMED; 2018.

76. Resumo das Características do Medicamento Enalapril Bluepharma[®] / Enalapril, 20 mg, comprimido. Lisboa: INFARMED; 2017.
77. Resumo das Características do Medicamento Ramipil Ripzen[®] / Ramipril, 10 mg, cápsula. Lisboa: INFARMED; 2016.
78. Resumo das Características do Medicamento Lisinopril Aurovitas[®] / Lisinopril, 20 mg, comprimido. Lisboa: INFARMED; 2023.
79. Marte F, Sankar P, Patel P, Cassagnol M. Captopril. StatPearls Publishing; 2024.
80. Captopril. DrugBank Online. [10-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01197>.
81. Faruqi A, Patel P, Jain A. Enalapril. Treasure Island: Publishing; 2024.
82. Enalapril. DrugBank Online. [10-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00584>.
83. Chauhan M, Patel J, Ahmad F. Ramipril. Treasure Island: Publishing; 2024.
84. Ramipril. DrugBank Online. [10-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00178>.
85. Lopez E, Parmar M, Pendela V, Terrell J. Lisinopril. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
86. Lisinopril. DrugBank Online. [10-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00722>.
87. Chen R, Suchard M, Krumholz H, Schuemie M, Shea S, Duke J, *et al.* Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. Hypertension. 2021;78(3):591-603.
88. Resumo das Características do Medicamento Losartan Aurovitas[®] / Losartan, 100 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2023.
89. Resumo das Características do Medicamento Diovan[®] / Valsartan, 160 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2024.
90. Resumo das Características do Medicamento Candesartan Generis[®] / Candesartan, 8 mg, comprimido. Lisboa: INFARMED; 2025.
91. Losartan. DrugBank Online. [12-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00678>.
92. Valsartan. DrugBank Online. [12-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00177>.
93. Bulsara K, Patel P, Makaryus A. Candesartan. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
94. Candesartan. DrugBank Online. [12-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13919>.

95. Resumo da Característica do Medicamento Entresto[®] / Sacubitril + Valsartan, 24 mg + 26 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2015.
96. Sacubitril. DrugBank Online. [12-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09292>.
97. Pontremoli R, Borghi C, Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(5):445-52.
98. Bozkurt B, Nair A, Misra A, Scott C, Mahar J, Fedson S. Neprilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered Questions. *JACC Basic Transl Sci*. 2023;8(1):88-105.
99. Myhre P, Lam C. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Across Ejection Fraction and Acuity Spectra in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2024;12(3):583-7.
100. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro M, *et al*. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:754499.
101. Farzam K, Jan A. Beta Blockers. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
102. AlHabeeb W, Mrabeti S, Abdelsalam A. Therapeutic Properties of Highly Selective β -blockers With or Without Additional Vasodilator Properties: Focus on Bisoprolol and Nebivolol in Patients With Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(5):959-71.
103. Resumo das Características do Medicamento Bisoprolol Generis[®] / Bisoprolol, 5 mg, comprimido revestido. Lisboa: INFARMED; 2023.
104. Bisoprolol. DrugBank Online. [13-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00612>.
105. Singh S, Preuss C. Carvedilol. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024.
106. Resumo das Características do Medicamento Carvedilol Farmoz[®] / Carvedilol, 6,25 mg, comprimido. Lisboa: INFARMED; 2022.
107. Carvedilol. DrugBank Online. [13-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01136>.
108. Morris J, Awosika A, Dunham A. Metoprolol. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024.
109. Resumo das Características do Medicamento Metoprolol Aurobindo[®] / Metoprolol, 100 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2016.
110. Metoprolol. DrugBank Online. [13-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00264>.
111. Rehman B, Sanchez D, Patel P, Shah S. Atenolol. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024.

112. Resumo das Características do Medicamento Atenolol Generis® / Atenolol, 100 mg, comprimido revestido. Lisboa: INFARMED; 2023.
113. Atenolol. DrugBank Online. [13-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00335>.
114. Verma S, Pandey A, Pandey A, Butler J, Lee J, Teoh H, *et al.* Aldosterone and aldosterone synthase inhibitors in cardiorenal disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024;326(3):H670-H88.
115. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension.* 2022;79(9):1899-911.
116. Azizi M. Aldosterone receptor antagonists *Ann Endocrinol (Paris).* 2021;82(3-4):179-81.
117. Resumo das Características do Medicamento Espironolactona Mylan® / Espironolactona, 25 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2024.
118. Spironolactone. DrugBank Online. [14-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00421>.
119. Resumo das Características do Medicamento Eplerenona Bluepharma® / Eplerenona, 25 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2019.
120. Eplerenone. DrugBank Online. [14-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00700>.
121. Llorens P, Haro A, Gil V, Alquézar-Arbé A, Jacob J, Espinosa B, *et al.* Factors associated with the use of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors after an episode of acute heart failure and prognostic impact. *Rev Clin Esp (Barc).* 2025;225(6):502300.
122. Lopez-Usina A, Mantilla-Cisneros C, Llerena-Velastegui J. Comprehensive Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Literature Review. *J Clin Med Res.* 2024;16(10):449-64.
123. Resumo das Características do Medicamento Forxiga® / Dapagliflozina, 10 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2012.
124. Resumo das Características do Medicamento Jardiance® / Empagliflozina, 10 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2014.
125. Dapagliflozin. DrugBank Online. [14-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06292>.
126. Empagliflozin. DrugBank Online. [14-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09038>.

127. Solanki D, Choudhary S, Vora A, Ghose T, Mantri R, Modi N, *et al.* Loop Diuretics Unique Mechanism of Action. *J Assoc Physicians India.* 2024;72(9S):14-5.
128. Huxel C, Raja A, Ollivierre-Lawrence M. Loop Diuretics. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
129. Resumo das Características do Medicamento Entix[®] / Furosemida, 40 mg, comprimido. Lisboa: INFARMED; 2022.
130. Khan T, Patel R, Siddiqu A. Furosemide. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
131. Furosemide. DrugBank Online. [15-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00695>.
132. Ren Y, Anderson A, Meyer G, Lauber K, Gallucci J, Kinghorn A. Digoxin and its Na⁺/K⁺-ATPase-targeted actions on cardiovascular diseases and cancer. *Bioorg Med Chem.* 2024;114:117939.
133. Crane A, Militello M, Faulx M. Digoxin is still useful, but is still causing toxicity. *Cleve Clin J Med.* 2024;91(8):489-99.
134. Resumo de Características do Medicamento da Lanoxin[®] / Digoxina, 0,125 mg, comprimido. Lisboa: INFARMED; 2023.
135. Digoxin. DrugBank Online. [15-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00390>.
136. Cheko J, Patsalis N, Kreutz J, Divchev D, Chatzis G, Schieffer B, *et al.* The Impact of Positive Inotropic Therapy on Hemodynamics and Organ Function in Acute Heart Failure: A Differentiated View. *J Pers Med.* 2023;14(1):17.
137. Dobutamine. DrugBank Online. [15-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00841>.
138. Quintero-Altare A, Flórez-Navas C, Robayo-Amortegui H, Rojas-Arrieta M, Tuta-Quintero E, Bastidas-Goyes A, *et al.* Boosting the Beat: A Critical Showdown of Levosimendan and Milrinone in Surgical and Non-Surgical Scenarios: A Narrative Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2024;29:10742484241276431.
139. Milrinone. DrugBank Online. [15-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00235>.
140. Conti N, Gatti M, Raschi E, Diemberger I, Potena L. Evidence and Current Use of Levosimendan in the Treatment of Heart Failure: Filling the Gap. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:3391-409.
141. Masarone D, Kittleson M, Pollesello P, Marini M, Iacoviello M, Oliva F, *et al.* Use of Levosimendan in Patients with Advanced Heart Failure: An Update. *J Clin Med.* 2022;11(21):6408.

142. Susilo H, Aldian F, Wungu C, Alsagaff M, Sutanto H, Multazam C. Levosimendan, a Promising Pharmacotherapy in Cardiogenic Shock: A Comprehensive Review. *Eur Cardiol*. 2024;19:e21.
143. Levosimendan. DrugBank Online. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00922>.
144. Chen C, Kaur G, Mehta P, Morrone D, Godoy L, Bangalore S, *et al*. Ivabradine in Cardiovascular Disease Management Revisited: a Review. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(5):1045-56.
145. Iness A, Shah K, Kukreja R. Physiological effects of ivabradine in heart failure and beyond. *Mol Cell Biochem*. 2024;479(9):2405-14.
146. Resumo das Características do Medicamento Ivabradina Aurovitas® / Ivabradina, 5 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2022.
147. Ivabradine. DrugBank Online. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09083>.
148. Herman L, Bruss Z, Tivakaran V. Hydralazine. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
149. Twiner M, Hennessy J, Wein R, Levy P. Nitroglycerin Use in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open Access Emerg Med*. 2022;14:327-33.
150. Hydralazine. DrugBank Online. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01275>.
151. Isosorbide dinitrate. DrugBank Online. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00883>.
152. Nitroglycerin. DrugBank Online. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00727>.
153. Kang C, Lamb Y. Vericiguat: A Review in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(4):451-9.
154. Trujillo M, Ayalasonmayajula S, Blaustein R, Gheyas F. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci*. 2023;16(12):2458-66.
155. Resumo das Características do Medicamento Verquvo® / Vericiguat, 2,5mg, comprimido revestido por película. Lisboa: INFARMED; 2021.
156. Vericiguat. DrugBank Online. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15456>.
157. Correale M, Tricarico L, Croella F, Alfieri S, Fioretti F, Brunetti ND, *et al*. Novelty in the pharmacological approaches for chronic heart failure: new drugs and cardiovascular targets: *Front Cardiovasc Med*; 2023 [

158. Trimetazidine. DrugBank Online. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09069>.
159. Ussher J, Drucker D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(7):463-74.
160. Allam S, Sartaj S, Moquim H, Husnain M, Bustos D, Lakkimsetti M, *et al*. Role of Liraglutide Use in Patients With Heart Failure. *Cureus*. 2023;15(12):e50065.
161. Kosiborod M, Abildstrøm S, Borlaug B, Butler J, Rasmussen S, Davies M, *et al*. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069-84.
162. Resumo das Características do Medicamento Rybelsus® / Semaglutido, 14 mg, comprimido. Amesterdão: EMA; 2024.
163. Semaglutide. DrugBank Online. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13928>.
164. Resumo das Características do Medicamento Victoza® / Liraglutido, 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia. Londres: EMA; 2014.
165. Liraglutide. DrugBank Online. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06655>.
166. Ostrominski J, Filippatos G, Claggett B, Miao Z, Desai A, Jhund P, *et al*. Efficacy and Safety of Finerenone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A FINE-HEART Analysis. *JACC Heart Fail*. 2025;13(8):102497.
167. Butt J, Jhund P, Henderson A, Claggett B, Desai A, Viswanathan P, *et al*. Finerenone and new-onset diabetes in heart failure: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;13(2):107-18.
168. Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetzsch J, *et al*. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021;42(2):178-88.
169. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-60.
170. Pascual-Figal D, Núñez J, Pérez-Martínez M, González-Juanatey J, Taibo-Urquia M, Llàcer-Iborra P, *et al*. Colchicine in acutely decompensated heart failure: The COLICA trial. *Eur Heart J*. 2024;45(45):4826-36.
171. Ferric Carboxymaltose (Ferinject): Indication: For the treatment of iron deficiency in adult patients with heart failure and New York Heart Association class II or III to improve exercise capacity. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2025.

172. Scarà A, Palamà Z, Robles A, Dei LL, Borrelli A, Zanin F, *et al.* Non-Pharmacological Treatment of Heart Failure-From Physical Activity to Electrical Therapies: A Literature Review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(4):122.
173. Conceição J, Ramalhinho I, Barata P. *A Profissão Farmacêutica.* Faro: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve; 2024.
174. Sokos G, Kido K, Panjrath G, Benton E, Page R, Patel J, *et al.* Multidisciplinary Care in Heart Failure Services. *J Card Fail.* 2023;29(6):943-58.
175. Motlohi N, Wiafe E, Mensah K, Padayachee N, Petrus R, Bangalee V. A systematic review of the role of community pharmacists in the prevention and control of cardiovascular diseases: The perceptions of patients. *Syst Rev.* 2023;12(160).
176. Raat W, Truyts P, Gaillaert J, Van de Putte M, Van der Linden L, Janssens S, *et al.* Community pharmacists' perceptions on multidisciplinary heart failure care: An exploratory qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2023;23(1):638.
177. Stefil M, Dixon M, Bahar J, Saied S, Mashida K, Heron O, *et al.* Polypharmacy in Older People With Heart Failure: Roles of the Geriatrician and Pharmacist. *Card Fail Rev.* 2022;19(8):e34.

