09

Capítulo 09

10.71248/9786583818348-9

Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca: Princípios, Evidências e Aplicações

Mariana Lazzarotto Dendena [1]
Daniele Chiuso De Antonio [2]
Wander Costa Matos [3]

Graduada em Medicina, Universidade de Caxias do sul (UCS)[1]
Médica, Universidade de Franca [2]
Residente em Clínica Médica - Unievangélica, Anápolis - GO [3]

Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca: Princípios, Evidências e Aplicações

I. Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) continua sendo um grande desafio global de saúde, afetando aproximadamente 64 milhões de pessoas em todo o mundo e representando uma das principais causas de hospitalização e mortalidade (Soto-Santillan *et al*., 2026) . O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca passou por uma transformação significativa nas últimas décadas, evoluindo do alívio sintomático para terapias modificadoras da doença que visam múltiplos mecanismos fisiopatológicos. Esta revisão da literatura fornece uma síntese abrangente das evidências contemporâneas sobre o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca, enfatizando princípios, terapias emergentes e aplicações práticas em diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca.

A insuficiência cardíaca é classificada com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em três fenótipos principais: ICFER (FEVE <40%), ICFERm (FEVE 41-49%) e ICFERp (FEVE ≥50%) (Wilcox *et al*., 2026; Belopavlović *et al*., 2026) . Cada fenótipo apresenta mecanismos fisiopatológicos e desafios terapêuticos distintos, exigindo abordagens de tratamento individualizadas. O estabelecimento da terapia medicamentosa guiada por diretrizes (TMGD) melhorou fundamentalmente os resultados, reduzindo tanto a mortalidade quanto as hospitalizações em todo o espectro da IC (Tang *et al*., 2026) .

II. Farmacoterapia Fundamental: Os Quatro Pilares do Tratamento da Insuficiência Cardíaca

A. Desenvolvimento histórico e evolução do GDMT

A jornada rumo à terapia farmacológica baseada em evidências para ICFER começou em 1986 com a terapia combinada de hidralazina-nitrato, seguida pela mudança de paradigma que reconheceu os betabloqueadores como agentes salvadores de vidas, em vez de contraindicações na insuficiência cardíaca (“Evidence review for medicines for heart failure with reduced ejection fraction: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management:

Evidence review A," Sep. 01, 2025. [Online]", 2025; Lorenz; Ravens, 2026) . Essa perspectiva histórica é crucial para a compreensão das abordagens terapêuticas atuais, visto que estudos marcantes nas décadas subsequentes estabeleceram a eficácia dos inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM) na redução da mortalidade e morbidade.

A abordagem tradicional e gradual da terapia envolvia a iniciação e titulação sequenciais de medicamentos, com os pacientes frequentemente incapazes de atingir as doses-alvo de múltiplos agentes. No entanto, as evidências contemporâneas apoiam cada vez mais a iniciação precoce e simultânea de todos os quatro pilares do GDMT — inibidores da ECA/BRA/ARNI, betabloqueadores, ARM e inibidores de SGLT2 — com sequenciamento flexível baseado na tolerabilidade individual do paciente ("Evidence review for medicines for heart failure with reduced ejection fraction: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management: Evidence review A," Sep. 01, 2025. [Online]", 2025) .

B. Inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina e ARNIs

Os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina têm sido pilares da terapia da IC, com múltiplos grandes ensaios randomizados demonstrando reduções significativas na mortalidade e nas hospitalizações, particularmente na ICFER ("Evidence review for medicines for heart failure with reduced ejection fraction: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management: Evidence review A," Sep. 01, 2025. [Online]", 2025) . Os inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina (ARNIs), representados pelo sacubitril/valsartan, representam um avanço significativo na modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Essas terapias reduziram a morte cardiovascular e as hospitalizações por IC em margens significativas em grandes ensaios (Wang *et al*., 2026) .

As evidências que apoiam os ARNIs vão além da ICFER. Na ICFERm, vários estudos e análises de subgrupos sugerem benefícios potenciais, particularmente em mulheres e pacientes com FEVE limítrofe. No entanto, é importante notar que, em populações com ICFERm/ICFERp, os benefícios do sacubitril/valsartan na mortalidade não foram consistentemente demonstrados em desfechos primários, e uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco é necessária (Wang *et al*., 2026) . É importante ressaltar que os IECA mostraram superioridade em relação aos BRA na ICFERm quanto aos desfechos de sobrevida a longo

prazo, embora ambas as classes permaneçam componentes essenciais do tratamento medicamentoso otimizado (Weidner *et al*., 2026a) .

C. Betabloqueadores: Mecanismos e Evidências Clínicas

Os betabloqueadores continuam sendo fundamentais no tratamento da IC, particularmente na ICFER, onde demonstraram reduções consistentes na mortalidade ("Evidence review for medicines for heart failure with reduced ejection fraction: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management: Evidence review A," Sep. 01, 2025. [Online]", 2025) . A justificativa mecanística para o uso de betabloqueadores na IC está relacionada à sua capacidade de neutralizar a ativação excessiva do sistema nervoso simpático e melhorar a remodelação miocárdica. Três betabloqueadores demonstraram benefícios na mortalidade em ICFER: carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol ("Evidence review for medicines for heart failure with reduced ejection fraction: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management: Evidence review A," Sep. 01, 2025. [Online]", 2025) .

As diferenças específicas de cada agente merecem consideração. Na ICmFE, o metoprolol foi associado a menor mortalidade em 30 meses em comparação com o carvedilol após ajuste multivariável e pareamento por escore de propensão, sugerindo potenciais benefícios específicos do agente (Weidner *et al*., 2026b) . Os betabloqueadores continuam sendo importantes na ICmFE e devem ser utilizados adequadamente, embora as considerações de dosagem específicas para essa população exijam estudos adicionais.

D. Antagonistas do receptor de mineralocorticoides: esteroidais e não esteroidais

O antagonismo do receptor de mineralocorticoides representa um componente crucial da TRM, com os ARM esteroidais (espironolactona, eplerenona) e o ARM não esteroidal mais recente (finerenona) demonstrando benefícios clínicos. Na ICFER, o uso de ARM aumentou de 27,4% para 80,9% dos pacientes elegíveis ao longo de duas décadas, refletindo a melhor implementação da terapia guiada por diretrizes (Tang *et al*., 2026) .

O estudo FINEARTS-HF demonstrou que a finerenona, um antagonista não esteroidal do receptor de mineralocorticoides (ARM), reduziu o desfecho composto de eventos totais de piora da insuficiência cardíaca e morte cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca

com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (FEVE ≥40%). Esses resultados ampliaram as evidências para o uso dos ARM além da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (Solomon *et al*., 2024).

A hipercalemia continua sendo um desafio significativo que limita o uso de ARM, particularmente em pacientes com doença renal crônica (DRC). No entanto, novos agentes quelantes de potássio (patiromer, ciclosilicato de sódio e zircônio) permitem a continuidade da terapia com ARM em populações anteriormente contraindicadas, possibilitando que os pacientes alcancem o tratamento medicamentoso otimizado (Butler *et al*., 2022; Bellicini, 2026).

E. Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2

Os inibidores de SGLT2 surgiram como uma terapia transformadora em todo o espectro da IC, com benefícios consistentes demonstrados tanto na ICFER quanto na ICFERp. Originalmente desenvolvidos para o controle glicêmico, esses agentes reduzem a hospitalização por IC em aproximadamente 13-27% em todas as categorias de fração de ejeção (Wang *et al*., 2026) . Na ICFERp, os inibidores de SGLT2 reduziram significativamente o risco de hospitalização por IC (Mendiratta *et al*., 2026) .

Mecanisticamente, os inibidores de SGLT2 atuam por meio de múltiplas vias, incluindo a melhoria da energética miocárdica, o aumento da natriurese, a redução da hipertensão intraglomerular e a modulação das vias inflamatórias. Dados do mundo real demonstram alta persistência da terapia com inibidores de SGLT2 na ICFER (95-96% no acompanhamento de 12 meses), apoiando excelente tolerabilidade (Leszek *et al*., 2026) .

Tabela 1: Resumo da eficácia da terapia medicamentosa guiada por diretrizes em diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca

Classe de medicamento	Evidências de ICFER (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida)	Evidências de ICmrEF	Evidências de ICpFE	Redução da mortalidade
ACE-I/ARB/ARNI	Forte	Moderado	Moderado	15-20%

Betabloqueadores	Forte	Moderado	Fraco	20-30%
MRA (esteroidal)	Forte	Fraco	Fraco	15-30%
MRA (Não esteroidal)	Emergentes	Forte	Forte	18-25%
SGLT2i	Forte	Forte	Forte	10-15%
GLP-1 RA	Limitado	Limitado	Forte	15-20%

Fonte: elaboração própria com base em McDonagh et al. (2021, 2023), Heidenreich et al. (2022), Solomon et al. (2024), Kosiborod et al. (2023) e Packer et al. (2025).

III. Terapias emergentes e inovadoras

A. Agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1

Os agonistas do receptor GLP-1 e os agonistas duplos dos receptores GLP-1/GIP representam uma farmacoterapia emergente com particular relevância na ICpFE associada à obesidade. Ensaios clínicos recentes demonstraram que a semaglutida reduziu o peso em aproximadamente 10% e melhorou os sintomas em pacientes com ICpFE, especialmente aqueles com obesidade. Da mesma forma, ensaios clínicos com tirzepatida (agonista duplo de GLP-1/GIP) mostraram melhora na hospitalização por insuficiência cardíaca e na qualidade de vida em pacientes com ICpFE associada à obesidade (Kosiborod *et al*., 2023; Packer *et al*., 2025).

Em conjunto, ensaios clínicos randomizados demonstram que terapias direcionadas ao fenótipo de obesidade, como a semaglutida e a tirzepatida, podem melhorar sintomas, capacidade funcional, estado de saúde e, no caso da tirzepatida, reduzir eventos de piora da insuficiência cardíaca em pacientes com ICFEp e obesidade (Kosiborod *et al*., 2023; Packer *et al*., 2025).

B. Doadores de nitroxila e agentes inotrópicos

Os agentes inotrópicos permanecem reservados para situações clínicas selecionadas, especialmente quando há baixo débito cardíaco, hipoperfusão ou choque cardiogênico. Novos

agentes que atuam sobre a contratilidade e a energética miocárdica continuam em investigação e ainda não substituem as terapias recomendadas pelas diretrizes (McDonagh *et al*., 2021; Heidenreich *et al*., 2022).

C. Novas terapias guiadas por biomarcadores

O manejo contemporâneo da IC incorpora cada vez mais a avaliação de biomarcadores além dos peptídeos natriuréticos tradicionais. Novos biomarcadores, incluindo FGF23, MYBPC3, ANGPT2 e IGFBP7, mostram associações diferenciais com a fisiopatologia da ICFER versus ICFERp, refletindo mecanismos subjacentes distintos — lesão de miócitos na ICFER versus inflamação sistêmica e estresse oxidativo na ICFERp (Hage *et al*., 2026) .

IV. Princípios de diagnóstico e estratificação de pacientes

A. Peptídeos Natriuréticos e Diagnóstico Avançado

Os peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP) continuam sendo fundamentais para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. No entanto, a interpretação requer a consideração da idade, da função renal, da obesidade e das comorbidades, visto que esses fatores influenciam os níveis de peptídeos natriuréticos (McDonagh *et al*., 2021; Heidenreich *et al*., 2022).

Técnicas ecocardiográficas avançadas, incluindo a medição da deformação longitudinal global, proporcionam uma avaliação superior da disfunção miocárdica subclínica, permitindo intervenção mais precoce. Sistemas de pontuação integram dados clínicos, ecocardiográficos e de biomarcadores para estimar a probabilidade de ICpFE (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada), embora nenhum deles alcance precisão universal em todas as populações (McDonagh *et al*., 2021; Heidenreich *et al*., 2022).

B. Algoritmos de diagnóstico e abordagens específicas para cada fenótipo

Recentemente, a ênfase tem se voltado para o reconhecimento da heterogeneidade das doenças dentro das categorias tradicionais baseadas na fração de ejeção (FE). A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) engloba disfunções metabólicas (obesidade,

diabetes), doenças infiltrativas e fenótipos pós-isquêmicos, cada um com implicações terapêuticas distintas. O modelo emergente da síndrome cardiovascular-renal-metabólica (CKM) integra obesidade, diabetes, doença renal crônica (DRC) e insuficiência cardíaca em um contínuo fisiopatológico unificado, com alvos terapêuticos compartilhados (Ndumele *et al*., 2023; McDonagh *et al*., 2021).

Abordagens de medicina de precisão que utilizam perfis metabolômicos, proteômica e aprendizado de máquina mostram-se promissoras para a detecção de ICpFE (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada) e estratificação de risco (Hage *et al*., 2026).

V. Manejo da Insuficiência Cardíaca Aguda: Estratégias Farmacológicas

A. Diuréticos de alça: dosagem, resistência e otimização

Os diuréticos de alça continuam sendo a base do tratamento da IC aguda, aliviando os sintomas de congestão e permitindo a deambulação. No entanto, a resistência diurética — definida como resposta natriurética inadequada em aproximadamente um terço dos pacientes com IC aguda — continua sendo um desafio significativo associado à hospitalização prolongada e a desfechos adversos (Aletras *et al*., 2026) .

Evidências randomizadas apoiam o uso de diuréticos de alça intravenosos em altas doses para o alívio da congestão, com diurese mais rápida e melhora dos sintomas. No entanto, as taxas de eventos adversos foram significativamente maiores com abordagens de altas doses. As evidências atuais apoiam uma abordagem "guiada pela natriurese", com a dosagem de diuréticos de alça baseada na medição de sódio na urina isolada, permitindo que os médicos distingam a resposta da resistência e intensifiquem a terapia adequadamente (Kapelios *et al*., 2025) .

Os mecanismos de resistência aos diuréticos envolvem redução da perfusão renal, aumento da pressão venosa, adaptação tubular, depleção de cloreto e ativação neuro-hormonal (Aletras *et al*., 2026) . As estratégias de tratamento incluem bloqueio sequencial do néfron (combinando diuréticos de alça com tiazídicos ou acetazolamida), correção eletrolítica, início de inibidor de SGLT2 e, em casos refratários, ultrafiltração ou diálise peritoneal.

B. Aumento rápido da dose e início da terapia guiada por diretrizes

A titulação precoce e rápida da terapia medicamentosa otimizada para insuficiência cardíaca (GDMT) em até 48 horas após a admissão, combinada com acompanhamento estruturado, reduziu a mortalidade em 180 dias e as reinternações em comparação com a titulação gradual. Essa mudança de paradigma apoia a implementação agressiva da GDMT durante a hospitalização, desafiando as abordagens conservadoras anteriores que atrasavam o início da terapia (Mebazaa *et al*., 2022).

Dados do mundo real revelam lacunas substanciais no tratamento, com apenas 29% dos pacientes com ICFER recebendo terapia quádrupla na alta hospitalar, apesar da alta elegibilidade (Senanayake *et al*., 2026) . Na alta, mais de 90% dos pacientes que receberam IECA/BRA/ARNI e betabloqueadores receberam ≤50% das doses-alvo (Senanayake *et al*., 2026) . Esses achados ressaltam a necessidade de melhoria sistemática na implementação da GDMT e na otimização da dose.

C. Insuficiência Cardíaca Descompensada Aguda em Populações Especiais

O manejo da insuficiência cardíaca aguda em pacientes com doença renal crônica (DRC) exige atenção especial à manutenção da terapia medicamentosa otimizada para insuficiência renal, apesar da elevação inicial da creatinina. Pequenas reduções na função renal (tipicamente <30% de aumento na creatinina) após o início do uso de inibidores do SRAA ou ARM representam efeitos hemodinâmicos, e não lesão renal propriamente dita, e geralmente não justificam a sua descontinuação (McDonagh *et al*., 2021; Bellicini, 2026).

Tabela 2: Estratégias farmacológicas na insuficiência cardíaca aguda: evidências e impacto clínico

Estratégia de Gestão da AHF	**Meta**	**Qualidade das Evidências**	**Redução da mortalidade**
Diuréticos de alça intravenosos em altas doses	Descongestionamento rápido	Moderado	Não demonstrado

diurese guiada pela natriurese	Otimizar a resposta natriurética	Moderado	Promissor
Bloqueio sequencial do néfron	Superar a resistência a diuréticos	Moderado	Não estabelecido
Início precoce da GDMT	Atingir a dosagem recomendada pelas diretrizes	Forte	15-20%
SGLT2i na IC aguda	Aumento do uso de diuréticos	Emergentes	Pendente
Início da administração de ARNI no ambiente hospitalar	Substitua os IECA/BRA precocemente.	Moderado	15% para reinternação

Fonte: elaboração própria com base em Kapelios et al. (2025), Mebazaa et al. (2022) e McDonagh et al. (2023).

VI. Manejo específico do fenótipo da insuficiência cardíaca

A. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER)

A ICFER representa o fenótipo de IC mais extensivamente estudado, com a base de evidências mais robusta para a TMD. O manejo contemporâneo enfatiza os quatro pilares, com dados emergentes que apoiam a iniciação simultânea ("terapia quádrupla") em vez de abordagens sequenciais de adição (“Evidence review for medicines for heart failure with reduced ejection fraction: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management: Evidence review A,” Sep. 01, 2025. [Online]”, 2025) . A abordagem combinada visa múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo ativação neuro-hormonal (inibição do SRAA), hiperatividade simpática (bloqueio beta-adrenérgico), remodelamento mediado pela aldosterona (RMA) e disfunção metabólica (inibição do SGLT2).

As comparações entre carvedilol e metoprolol induzidas por betabloqueadores sugerem resultados superiores com metoprolol na ICmrEF (Weidner *et al.*, 2026b) , embora as

evidências em populações com ICFER pura permaneçam menos claras. A otimização da dose representa uma lacuna crítica na implementação, com apenas uma minoria dos pacientes com ICFER atingindo todas as quatro classes de GDMT em doses ótimas (Galas *et al*., 2025) .

B. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp)

A ICpFE representa mais de 50% dos diagnósticos de IC em todo o mundo e apresenta desafios terapêuticos únicos devido aos mecanismos subjacentes heterogêneos. Os inibidores de SGLT2 demonstram benefícios consistentes na redução da hospitalização por IC em diversos fenótipos de ICpFE, representando a única classe com forte evidência para uso rotineiro (Mendiratta *et al*., 2026) .

A finerenona (um antagonista não esteroidal do receptor de mineralocorticoides) demonstrou benefícios significativos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) no estudo FINEARTS-HF, reduzindo eventos de piora da insuficiência cardíaca. Os agonistas do receptor de GLP-1 mostram-se particularmente promissores na ICFEp associada à obesidade, com benefícios metabólicos e anti-insuficiência cardíaca (Solomon *et al*., 2024; Kosiborod *et al*., 2023; Packer *et al*., 2025).

O controle volêmico continua sendo crucial na ICFEp, com o uso de diuréticos orientado por sinais e sintomas de congestão. O papel dos antagonistas esteroidais do receptor de mineralocorticoides permanece dependente do perfil clínico, enquanto a finerenona ampliou as evidências para pacientes com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (McDonagh *et al*., 2021; Solomon *et al*., 2024).

C. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida (ICFEr)

A ICmrEF representa um fenótipo de transição que compartilha características com a ICFER e a ICpEF, mas as evidências de ensaios randomizados específicos para essa população ainda são limitadas (WILCOX *et al*., 2026) . Os inibidores de SGLT2 demonstraram benefícios semelhantes aos observados em populações com ICFER, reduzindo as hospitalizações por IC (Mendiratta *et al*., 2026) . A escolha do betabloqueador pode influenciar os resultados, com o metoprolol associado à sobrevida superior a longo prazo em comparação com o carvedilol (Weidner *et al*., 2026b) .

Os ARNIs mostram potencial em subgrupos de ICmrEF, particularmente em mulheres com FEVE limítrofe. No entanto, as evidências atuais não apoiam uniformemente o ARNI como terapia de primeira linha na ICmrEF tão fortemente quanto na ICFER, destacando a importância da tomada de decisão individualizada (Wang *et al*., 2026) .

VII. Gestão específica de comorbidades

A. Insuficiência Cardíaca e Doença Renal Crônica

A síndrome cardiorrenal representa um dos cenários clínicos mais desafiadores, com disfunção bidirecional entre coração e rins amplificando a progressão da doença. Os inibidores de SGLT2 demonstram efeitos cardioprotetores duplos, reduzindo as hospitalizações por insuficiência cardíaca e retardando a progressão da doença renal crônica por meio de mecanismos que incluem a restauração do feedback tubuloglomerular, a redução da pressão intraglomerular e efeitos anti-inflamatórios (Soto-Santillan *et al*., 2026; Heidenreich *et al*., 2022).

Os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides não esteroides, incluindo a finerenona, proporcionam benefícios adicionais em pacientes com doença renal crônica e insuficiência cardíaca, com estudos demonstrando redução de eventos cardiovasculares e renais. No entanto, o risco de hipercalemia permanece substancial, particularmente quando se combina um antagonista dos receptores de mineralocorticoides com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona em casos avançados de doença renal crônica, o que exige monitoramento cuidadoso e o uso de adjuvantes para redução do potássio (Soto-Santillan *et al*., 2026; Solomon *et al*., 2024).

B. Insuficiência Cardíaca e Fibrilação Atrial

A coexistência de IC e fibrilação atrial (FA) piora os resultados por meio de múltiplos mecanismos, incluindo cardiomiopatia induzida por arritmia e redução da eficácia da medicação (Luedde *et al*., 2025) . Os princípios do GDMT permanecem aplicáveis, embora os betabloqueadores e alguns outros agentes possam exigir ajuste de dose para controle da frequência cardíaca. A relação entre estratégias de controle do ritmo versus controle da

frequência cardíaca em populações com IC-FA permanece incompletamente caracterizada, destacando a necessidade de ensaios clínicos dedicados (Luedde *et al*., 2025) .

C. Insuficiência cardíaca relacionada à obesidade com fração de ejeção preservada

A obesidade representa um fator mecânico distinto da ICpFE através da inflamação, adiposidade epicárdica e disfunção metabólica (Monitillo; Basile; Lisco, 2026) . As terapias tradicionais para IC abordam a sobrecarga hemodinâmica, enquanto os agonistas do receptor GLP-1 e a tirzepatida visam especificamente os mecanismos relacionados à obesidade através da redução do peso e dos efeitos anti-inflamatórios.

Os inibidores de SGLT2 proporcionam reduções consistentes nas hospitalizações por IC em todos os subgrupos de obesidade (Monitillo; Basile; Lisco, 2026) . Programas estruturados de controle de peso combinados com GDMT representam a base do tratamento da ICpFE relacionada à obesidade (Monitillo; Basile; Lisco, 2026) .

VIII. Estratégias de Implementação e Padrões de Prática

A. Otimização da terapia médica guiada por diretrizes

Apesar de duas décadas de iniciativas de melhoria da qualidade, lacunas substanciais persistem na implementação do GDMT. programa Get With The Guidelines-Heart Failure demonstrou melhoria na métrica composta de sucesso "tudo ou nada" de 76,1% (2005) para 88,7% (2024), mas as lacunas de tratamento permanecem (Tang *et al*., 2026) . A adoção de novos medicamentos tem sido mais rápida, com as taxas de prescrição de ARNI e SGLT2i atingindo níveis substanciais em 2024 (Tang *et al*., 2026) .

No entanto, a otimização da dose continua significativamente atrasada. Em coortes de ICFER (Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida) do mundo real, a dosagem ideal de inibidores do SRAA (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona), betabloqueadores e ARM (Anti-receptores de mineralocorticoides) foi alcançada em apenas uma minoria de pacientes (Leszek *et al*., 2026) . Essa "lacuna de implementação" representa uma barreira crítica para alcançar as reduções de mortalidade esperadas.

B. Considerações específicas para cuidados primários e ambientes com recursos limitados

Os médicos de cuidados primários desempenham papéis essenciais na gestão da IC, particularmente no diagnóstico precoce e no início da terapia. As ferramentas de rastreio permitem aos profissionais de cuidados primários estimar a probabilidade pré-teste e encaminhar adequadamente para avaliação especializada. Os percursos estruturados de cuidados primários com recursos de diagnóstico adequados demonstraram melhores resultados (Cintra *et al*., 2025) .

Os contextos com recursos limitados enfrentam desafios particulares no diagnóstico e tratamento da IC devido ao acesso limitado à ecocardiografia, testes de biomarcadores e opções de farmacoterapia. Os dados de registos de regiões da África subsariana demonstram que a ICpFE é o fenótipo de IC predominante em algumas populações (Omar *et al*., 2026) , enfatizando a necessidade de abordagens de diagnóstico específicas ao contexto (Rakoto Sedson *et al*., 2026) .

C. Inércia Clínica e Barreiras à Adesão

A inércia clínica — a falha em iniciar ou intensificar a terapia quando indicada — representa uma grande barreira à implementação da TMD (Senanayake *et al*., 2026) . Preocupações comuns em relação à hipercalemia, disfunção renal e hipotensão levam a reduções prematuras de dose ou descontinuação de medicamentos que salvam vidas (Bellicini, 2026) . Evidências demonstram claramente que hipercalemia moderada, elevação da creatinina e redução da pressão arterial representam efeitos fisiológicos esperados, em vez de eventos adversos que exigem a interrupção (Bellicini, 2026) .

A não adesão ao TMD após a alta hospitalar contribui para as reinternações, com a adesão diminuindo significativamente 6 meses após a alta (Senanayake *et al*., 2026) . Intervenções centradas no paciente, incluindo educação, reconciliação de medicamentos e acompanhamento estruturado, representam importantes estratégias de implementação.

IX. Considerações sobre segurança e tolerabilidade

A. Controle de eletrólitos e hipercalemia

A hipercalemia continua sendo a causa mais frequente de redução da dose ou descontinuação de inibidores do SRAA e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM), porém o surgimento de agentes quelantes de potássio (patiromer, ciclosilicato de sódio e zircônio) transformou as possibilidades de tratamento. Esses agentes, combinados com protocolos de monitoramento adequados, permitem a continuidade da terapia medicamentosa otimizada para hipercalemia em populações anteriormente contraindicadas (Butler *et al*., 2022; Bellicini, 2026).

B. Monitoramento da Função Renal

A elevação inicial da creatinina após o início da terapia medicamentosa otimizada para insuficiência cardíaca (tipicamente um aumento <30%) representa efeitos hemodinâmicos sem lesão renal concomitante. Compreender essa distinção evita a interrupção inadequada da terapia e representa um conhecimento crucial para todos os médicos que tratam pacientes com insuficiência cardíaca (McDonagh *et al*., 2021; Bellicini, 2026).

C. Segurança Cognitiva e Qualidade de Vida

A redução intensiva da pressão arterial foi consistentemente associada à redução do risco de comprometimento cognitivo leve ou demência em populações com IC (Balcerzak *et al*., 2025). No geral, as terapias farmacológicas contemporâneas para IC parecem cognitivamente seguras, com a terapia médica otimizada associada a melhorias paralelas nos escores cognitivos, FEVE e parâmetros renais (Balcerzak *et al*., 2025) .

X. Considerações sobre Cuidados Paliativos e Avançados

A. Insuficiência Cardíaca Avançada e Suporte Inotrópico

A insuficiência cardíaca avançada — definida por sintomas persistentes apesar do tratamento medicamentoso otimizado e com evidências objetivas de disfunção grave — requer

terapias avançadas, incluindo suporte circulatório mecânico ou transplante. A terapia inotrópica domiciliar intermitente ou contínua oferece benefícios potenciais para pacientes selecionados que aguardam transplante ou que recebem cuidados paliativos (McDonagh *et al*., 2021; Heidenreich *et al*., 2022).

B. Planejamento de Transição e Cuidados Multidisciplinares

O cuidado multidisciplinar estruturado envolvendo cardiologistas, nefrologistas, médicos de atenção primária, assistentes sociais e farmacêuticos melhora os resultados em populações complexas de IC (Soto-Santillan *et al*., 2026) . Equipes de insuficiência cardíaca com experiência no manejo da síndrome cardiorrenal e comorbidades proporcionam resultados superiores em comparação com o cuidado fragmentado (Soto-Santillan *et al*., 2026) .

XI. Direções Futuras e Lacunas de Pesquisa

A. Medicina de Precisão e Terapia Guiada por Biomarcadores

Embora progressos significativos tenham sido feitos na farmacoterapia da insuficiência cardíaca, ainda persiste uma heterogeneidade substancial na resposta aos tratamentos. As direções futuras incluem a integração de perfis genômicos, análises proteômicas e inteligência artificial para identificar as terapias ideais para cada paciente (Hage *et al*., 2026).

B. Novos Alvos Terapêuticos

Novas abordagens terapêuticas que visam vias fisiopatológicas distintas podem expandir ainda mais as opções de tratamento da insuficiência cardíaca, particularmente para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). No entanto, essas abordagens requerem validação em ensaios clínicos rigorosos antes da implementação rotineira (McDonagh *et al*., 2023).

C. Implementação Global e Equidade em Saúde

Para lidar com as disparidades substanciais nos desfechos da insuficiência cardíaca entre países e dentro de um mesmo país, é necessário dar atenção a fatores do sistema de saúde, à formação dos profissionais de saúde e ao acesso a medicamentos. Pesquisas baseadas em registros de diversas populações globais contribuirão para a adaptação das recomendações das diretrizes aos contextos locais e à disponibilidade de recursos (Ndumele *et al*., 2023; McDonagh *et al*., 2021).

Conclusão

O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca evoluiu substancialmente, com terapias baseadas em evidências e orientadas por diretrizes demonstrando reduções consistentes na mortalidade e nas hospitalizações em todos os fenótipos de IC. Os quatro pilares da Terapia Medicamentosa Otimizada (TMO) — inibição do SRAA, betabloqueio, antagonismo da aldosterona e inibição do SGLT2 — formam a base do tratamento contemporâneo, com terapias emergentes, incluindo antagonistas dos receptores de mineralocorticoides não esteroides e agonistas do receptor de GLP-1, ampliando as opções terapêuticas (McDonagh *et al*., 2023; Solomon *et al*., 2024; Kosiborod *et al*., 2023; Packer *et al*., 2025).

No entanto, ainda existem lacunas substanciais entre as recomendações das diretrizes e a prática clínica, particularmente em relação à otimização da dose e ao início oportuno da medicação. Compreender a heterogeneidade da doença em diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca, comorbidades e cenários clínicos permite abordagens terapêuticas personalizadas, alinhadas aos princípios da medicina de precisão contemporânea. É provável que os avanços futuros integrem perfis multiômicos, inteligência artificial e novos agentes farmacológicos para melhorar ainda mais os resultados nessa doença de alta prevalência (Tang *et al*., 2026; Hage *et al*., 2026).

REFERÊNCIAS

ALETRAS, Georgios *et al.* Diuretic resistance in cardiorenal syndrome: mechanisms, monitoring and phenotype-tailored management. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 12, 5 jan. 2026.

BALCERZAK, Wiktoria *et al.* Cognitive Safety and Outcomes of Pharmacological Management in Heart Failure: A Systematic Review. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 11, p. 1671, 5 nov. 2025.

BELLICINI, Maria Giulia. Bradycardia, Hyperkalemia, Renal Dysfunction, and Hypoglycemia in Guideline-Directed Medical Therapy for Heart Failure: When to Tolerate and When to Worry. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 27, n. 2, 25 fev. 2026.

BUTLER, Javed *et al.* Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. **European Heart Journal**, v. 43, n. 41, p. 4362–4373, 2022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac401.

BELOPAVLOVIĆ, Miodrag *et al.* Differences in clinical presentation between heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction – analysis of the INTELHEART database. **Acta Cardiologica**, p. 1–10, 29 maio 2026.

CINTRA, Fatima Dumas *et al.* Diretriz Brasileira de Fibrilação Atrial – 2025. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 122, n. 09, 16 set. 2025.

Evidence review for medicines for heart failure with reduced ejection fraction: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management: Evidence review A," Sep. 01, 2025. [Online]. **Evidence review for medicines for heart failure with reduced ejection fraction: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management: Evidence review A**, 2025.

GALAS, Agata *et al.* Assessment of Pharmacotherapy Modifications During the Treatment of Episodes of Acutely Decompensated Heart Failure: The HEROES Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 22, p. 7980, 11 nov. 2025.

HAGE, Camilla *et al.* Novel biomarkers distinguish heart failure with preserved vs reduced ejection fraction. **ESC Heart Failure**, v. 13, n. 3, 5 maio 2026.

HEIDENREICH, Paul A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. **Circulation**, v. 145, n. 18, p. e895–e1032, 2022. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.

KAPELIOS, Chris J. *et al.* Pharmacological options to relieve congestion in acute heart failure. **Heart Failure Reviews**, v. 30, n. 6, p. 1275–1290, 30 ago. 2025.

KOSIBOROD, Mikhail N. *et al.* Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 12, p. 1069–1084, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.

LESZEK, Przemysław *et al.* Real-world evidence with dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction in Central Eastern Europe and the Baltic region (EVOLUTION-HF CEE-BA Study). **ESC Heart Failure**, v. 13, n. 3, 5 maio 2026.

LORENZ, Kristina; RAVENS, Ursula. Finn Waagstein and the paradigm shift in the treatment of heart failure with β-adrenergic receptor antagonists ('β-blockers'). **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 399, n. 3, p. 3133–3141, 13 fev. 2026.

LUEDDE, Mark *et al. European Journal of Heart Failure* Consensus Statement. Heart Failure Pharmacotherapy for Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Concomitant Atrial Fibrillation: Review of Evidence and Call to Action. **European Journal of Heart Failure**, v. 27, n. 11, p. 2198–2210, 1 nov. 2025.

MCDONAGH, Theresa A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 42, n. 36, p. 3599–3726, 2021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

MCDONAGH, Theresa A. *et al.* 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 44, n. 37, p. 3627–3639, 2023. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.

MEBAZAA, Alexandre *et al.* Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised trial. **The Lancet**, v. 400, n. 10367, p. 1938–1952, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.

MENDIRATTA, Ayushi *et al.* Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors Association with Risk of Heart Failure Hospitalization in Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction, Regardless of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Current Cardiology Reviews**, v. 22, n. 3, abr. 2026.

MONITILLO, Francesco; BASILE, Paolo; LISCO, Giuseppe. Obesity and Heart Failure: Introducing the Theme. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, v. 13, n. 4, p. 153, 30 mar. 2026.

NDUMELE, Chiadi E. *et al.* Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. **Circulation**, v. 148, n. 20, p. 1606–1635, 2023. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001184.

OMAR, Zaayid *et al.* **Structural Cardiac Abnormalities, Ventricular Dysfunction Phenotypes, and Heart Failure Risk among Antiretroviral Therapy-treated People Living with HIV in South Africa**. , 8 jun. 2026.

PACKER, Milton *et al.* Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 392, n. 5, p. 427–437, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027.

RAKOTO SEDSON, Rado Olivier *et al.* Epidemiological and Clinical Profile of Heart Failure at the Morafeno University Hospital of Toamasina, Madagascar: A Three-Year Retrospective Study. **Cureus**, 24 maio 2026.

SENANAYAKE, Sameera *et al.* Treatment gaps in guideline-directed medical therapy for HFrEF in Singapore: findings from a multicentre retrospective cohort study. **BMJ Open**, v. 16, n. 3, p. e107127, 12 mar. 2026.

SOLOMON, Scott D. *et al.* Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 16, p. 1475–1485, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2407107.

SOTO-SANTILLAN, Pamela *et al.* Management Strategies for Congestive Heart Failure in Chronic Kidney Disease: Narrative Review. **Biomedicines**, v. 14, n. 4, p. 841, 7 abr. 2026.

TANG, Amber B. *et al.* Improving Heart Failure Quality of Care Over the First Twenty Years: The Get With The Guidelines-Heart Failure Program. **Circulation: Heart Failure**, v. 19, n. 5, maio 2026.

WANG, Meng *et al.* Differential cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors, sacubitril/valsartan, omecamtiv mecarbil, and vericiguat across heart failure phenotypes: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 17, 6 fev. 2026.

WEIDNER, Kathrin *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors vs. receptor blockers in heart failure with mildly reduced ejection fraction. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 13, 25 mar. 2026a.

WEIDNER, Kathrin *et al.* Prognostic Impact of Carvedilol vs. Metoprolol on Long-Term Outcomes in Patients with Heart Failure and Mildly Reduced Ejection Fraction. **Journal of Clinical Medicine**, v. 15, n. 9, p. 3347, 28 abr. 2026b.

WILCOX, JANE E. *et al.* Heart Failure With Mildly Reduced Ejection Fraction: A Heart Failure Society of America Scientific Statement. **Journal of Cardiac Failure**, v. 32, n. 6, p. 1118–1133, jun. 2026.