

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

HEART FAILURE, A SYSTEMATIC REVIEW

INSUFICIENCIA CARDÍACA, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Marielle Neiva da Silva¹
Rosana Álvarez Callejas²

Resumo: A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública de dimensão global. Sua fisiopatologia ainda é pouco conhecida e, seu tratamento, complexo. Não obstante, a elevada variedade de fenótipos torna o diagnóstico e o tratamento desafiadores. Diante disso, a presente revisão sistemática busca analisar a produção científica relacionada com a fisiopatologia da IC, diagnóstico e manejo terapêutico, através de consultas as bases de dados PUBMED e BVS. A recomendação PRISMA foi utilizada. Como resultado, foi encontrada quantidade significativa de literatura acerca da etiologia, fisiopatologia, quadro clínico e abordagens diagnóstica e terapêutica da IC.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Terapêutica. Sinais e sintomas. Patologia.

Abstract: Heart failure (HF) is a global public health problem. Its pathophysiology is still poorly understood and its treatment is complex. Nevertheless, the high variety of phenotypes makes diagnosis and treatment challenging. Therefore, this systematic review seeks to analyze the scientific production related to the pathophysiology of HF, diagnosis and therapeutic management, through consultations with the PUBMED and VHL databases. The PRISMA recommendation was used. As a result, a significant amount of literature was found on the etiology, pathophysiology, clinical picture and diagnostic and therapeutic approaches to HF.

Keywords: Heart failure. Therapeutics; Signs and symptoms. Pathology.

Resumen: La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública mundial. Su fisiopatología aún es poco conocida y su tratamiento es complejo. Sin embargo, la gran variedad de fenotipos dificulta el diagnóstico y el tratamiento. Por lo tanto, esta revisión sistemática busca analizar la producción científica relacionada con la fisiopatología de la IC, el diagnóstico y el manejo terapéutico, a través de consultas con las bases de datos PUBMED y BVS. Se utilizó la recomendación PRISMA. Como resultado, se encontró una importante cantidad de literatura sobre la etiología, fisiopatología, cuadro clínico y enfoques diagnósticos y terapéuticos de la IC.

Palabras-clave: Insuficiencia Cardíaca. Terapéutica. Signos y Síntomas. Patología.

Submetido 21/12/2020

Aceito 12/12/202

Publicado 14/12/2022

¹ Discente de Medicina. Universidade Federal da Integração Latino-Americana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-6152>. E-mail: mn.silva.2020@aluno.unila.edu.br.

² Docente e Pesquisadora. Universidade Federal da Integração Latino-Americana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3749-8909>. E-mail: rosana.callejas@unila.edu.br.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública de dimensão global. Ela é responsável por gerar encargos financeiros elevados para os doentes, hospitais e sistemas de saúde envolvidos ao gerar gastos com medicamentos, internações e algumas indicações cirúrgicas (PONIKOWSKI *et al.*, 2016). No Brasil, a IC constitui uma das principais causas de hospitalização para adultos (MUNIZ *et al.*, 2018). Trata-se de uma patologia que impacta a mortalidade e a qualidade de vida de seus portadores (YANCY *et al.* 2017). Cerca de 1-3% dos adultos que vivem em países desenvolvidos manifestam a IC e essa taxa aumenta concomitantemente com a idade, atingindo mais de 10% da população com mais de 70 anos (FERNADES *et al.*, 2020). Apesar de sua incidência ter demonstrado estabilidade, a prevalência ainda sobe por fatores como o envelhecimento populacional, aumento das comorbidades, a melhora do tratamento das doenças cardiovasculares e o resultante aumento da sobrevida (DURMUS *et al.*, 2015).

Nas últimas décadas houve grandes avanços no conhecimento acerca da IC: desde a crença de que se tratava de um problema de origem exclusivamente cardíaco, a uma visão integrada, em que a natureza progressiva da doença é atribuída a complexas alterações funcionais e estruturais em resposta aos diversos sistemas envolvidos como o sistema renal, respiratório, neuro-humoral, entre outros (JESSUP; BROZENA, 2003). Apesar disso, sua fisiopatologia ainda é pouco conhecida, uma vez que se trata de uma síndrome complexa e heterogênea. Não obstante, a elevada variedade de fenótipos torna o diagnóstico e o tratamento desafiadores (ALTAY; PEHLIVANOGLU, 2017). Soma-se a isso, ainda, a escassa literatura que se dedica a reunir os aspectos fundamentais a respeito da IC em um único documento.

Portanto, o presente estudo busca discorrer sobre a etiologia, a fisiopatologia, o quadro clínico e as abordagens diagnóstica e terapêutica da IC. A IC é descrita de acordo com o valor de fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo distinguindo-se em fração de ejeção reduzida <40% (IC-FEr), intermédia entre 40-49% (IC-FEi) e preservada \geq 50% (IC-FEp). A partir dessa classificação temos grupos com diferentes etiologias, fisiopatologias e tratamentos disponíveis (PONIKOWSKI *et al.*, 2016). Esse estudo enfocará nas características da IC-FEr.

Métodos

Trata-se de um estudo qualitativo, de abordagem básica, cujo objetivo é descrever os achados da busca bibliográfica realizada. Para isso, foi realizada revisão sistemática de literatura orientada pelo protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses “PRISMA” (MOHER *et al.*, 2009).

Após a identificação do tema de pesquisa foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, e foram definidas as informações que seriam extraídas dos estudos selecionados. Em seguida, foi realizada a busca e avaliação dos estudos encontrados, aplicando os critérios de exclusão e inclusão pré-definidos. Então, deu-se início ao processo de avaliação dos artigos incluídos, com posterior análise de seus resultados. Por fim, foi realizada a redação da revisão com a síntese do conhecimento obtido. Essas etapas foram abordadas rigorosamente a fim de reduzir enviesamento e erros.

Definiu-se os seguintes critérios de inclusão para o material identificado na busca: artigos publicados entre 2015-2020 cujo conteúdo fosse pertinente aos objetivos do estudo; idioma português; disponibilidade da versão completa do artigo. Editoriais, relatos de caso e artigos duplicados foram excluídos. A pesquisa foi realizada durante o segundo semestre de 2020. As bases de dados bibliográficas PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) foram consultadas. Essas bases de dados foram escolhidas por serem consideradas as mais importantes bases de dados que contêm artigos sobre o tema, além da facilidade de acesso e busca que elas proporcionam (SOUSA *et al.*, 2017).

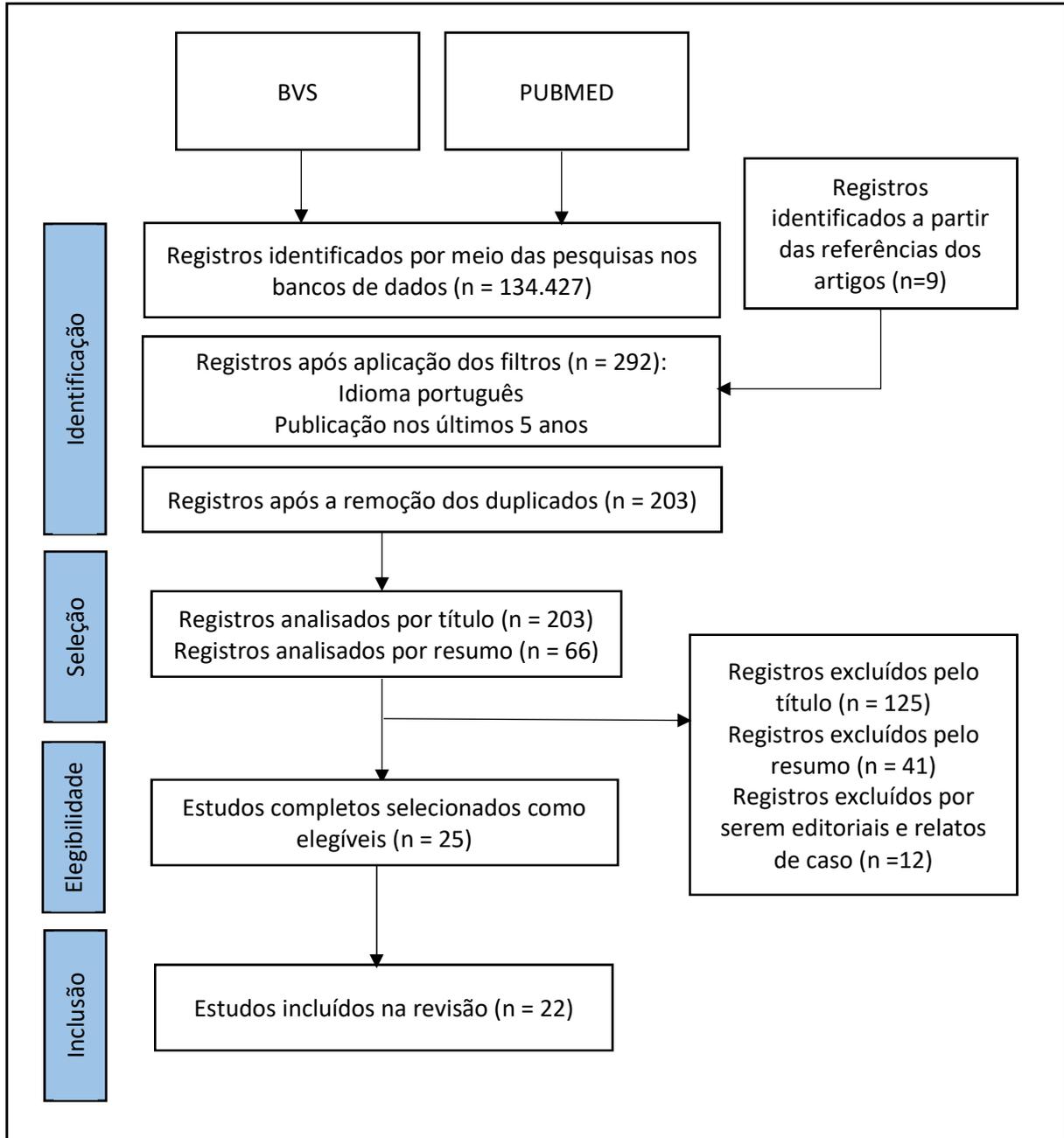
As estratégias de busca utilizadas para a seleção dos artigos foram, no PubMed as combinações dos termos MeSH: “heart failure” AND “diagnosis” OUR “therapeutics” OUR “heart failure” OUR “signs and symptoms” OUR “physiopathology” e na BVS a combinação dos descritores de assunto: heart failure” AND “diagnosis” OUR “therapeutics” OUR “heart failure” OUR “signs and symptoms” OUR “physiopathology”; Para aumentar a precisão e a sensibilidade de nossa pesquisa no banco de dados BVS adicionamos os termos de pesquisa para título: “heart failure” AND “diagnosis”; heart failure” AND “therapeutics”; heart failure” AND “signs and symptoms”; heart failure” AND “physiopathology” e resumo: “heart failure” AND “diagnosis”; heart failure” AND “therapeutics”; heart failure” AND “signs and symptoms”; heart failure” AND “physiopathology”.

A seleção dos artigos foi feita por meio da leitura do título e resumo dos artigos que atenderam os critérios de inclusão. Quando não eram encontradas informações suficientes nos resumos, seguia-se com uma leitura completa dos artigos. As referências dos artigos selecionados também foram consultadas e, quando encontradas informações pertinentes ao escopo da revisão, foram incluídas. Para a seleção dos estudos e prevenção de viés, após a seleção inicial dos estudos, cada volume foi verificado novamente a fim de verificar se atendiam aos critérios estabelecidos. A Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018) também foi consultada. Os seguintes dados foram extraídos de cada estudo, a partir de uma releitura completa dos artigos: sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, os tipos de estudo envolvidos e as informações referentes a fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico, tratamento da IC. A seguir, foi realizada uma análise dos dados obtidos e se deu início a redação da presente revisão.

Resultados

Sob as regras de revisão sistemática PRISMA, 134.418 referências foram identificadas por meio das pesquisas iniciais. Desse total, apenas 283 atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Outras 9 referências de artigos selecionados foram adicionadas totalizando 292 referências identificadas. Um montante de 89 registros foi excluído devido duplicação. Após a leitura dos títulos, resumos e análise dos desenhos dos estudos, mais 178 foram consideradas irrelevantes para a finalidade do estudo e por conseguinte foram excluídos. No fim do processo 25 referências foram selecionadas para uma avaliação mais detalhada, na qual outros 2 estudos foram descartados. Portanto, um total de 23 referências foi incluído na revisão sistemática. O fluxograma do processo é mostrado na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma



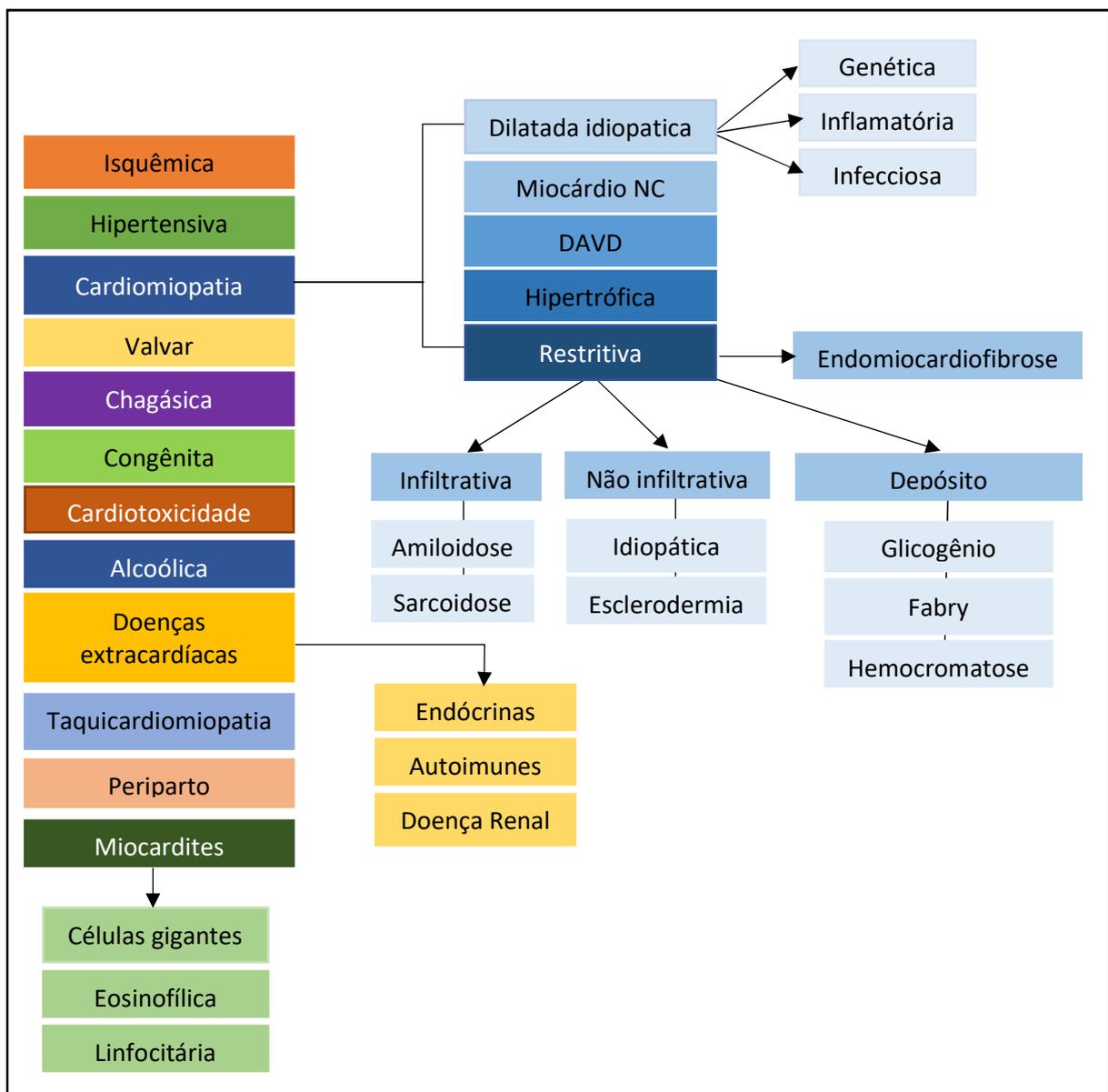
Fonte: Autora (2020).

A quantidade significativa de literatura trabalhada nessa revisão resume os dados acerca da etiologia, fisiopatologia, quadro clínico e abordagens diagnóstica e terapêutica da IC. Nesse sentido, cabe destacar o amplo número de possíveis causas etiológicas atribuídas a IC.

Etiologia e fisiopatologia

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da IC estão a idade avançada, ser do sexo masculino, ter tido algum episódio de isquemia miocárdica, o tabagismo, ser portador de hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade, entre outros (BUI *et al.*, 2011 apud POLÓNIA; GONÇAVES, 2019). As principais causas da IC podem ser consultadas na figura 2.

Figura 2 – Etiologias IC



NC: não compactado; DAVD: displasia arritmogênica do ventrículo direito. Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018).

Essas condições propiciam a injúria cardíaca, responsável por causar estresse ao miocárdio. Com o estresse, ocorre a ativação de monócitos que infiltram os tecidos e se diferenciam em macrófagos. Assim, há aumento de citocinas pró-inflamatórias no miocárdio doente, viabilizando uma reação inflamatória exacerbada que ocasiona fibrose do músculo cardíaco, apoptose celular e consequente disfunção ventricular. Há também produção do fator de transformação do crescimento beta (TGF) que atua na produção de dano tecidual, fibrose e remodelamento miocárdico (GLEZEVA; HORGAN; BAUGH, 2015). Com o dano miocárdico estabelecido, mecanismos neuro-humorais são ativados a fim de compensar o débito cardíaco deficiente, no entanto, a adaptação não é eficiente e evolui com efeitos citotóxicos, pró-coagulantes, pró-inflamatórios, pró-proliferativos, etc., promovendo deterioração miocárdica e agravando a sobrecarga do sistema cardiovascular (SCOLARI *et al.*, 2018).

Sistema nervoso simpático (SNS)

Como mecanismo de adaptação à IC, ocorre a ativação do SNS seguida de redução da atividade parassimpática (SCOLARI *et al.*, 2018). O aumento da atividade simpática promove uma maior excreção de norepinefrina para o plasma, que se associa à disfunção ventricular esquerda (GREENBERG; KAHN, 2012 apud MIZZACI; RIEIRA; MARTIMBIANCO, 2017). A constante exposição a esse hormônio causa redução na quantidade de receptores beta-adrenérgicos - mas não dos receptores alfa-adrenérgicos ou dos histamínicos - no tecido cardíaco (RUFFOLO; KOPIA *et al.*, 1986 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). Ocorre, portanto, diminuição do inotropismo e vasoconstrição periférica com aumento da pós-carga. A redução da atividade parassimpática, por sua vez, leva ao aumento do ritmo cardíaco e diminuição da variabilidade cardíaca, associando-se a maiores taxas de mortalidade (TANAI; FRANTZ, 2015).

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Com a baixa do débito cardíaco e a consequente redução do débito renal, o SRAA é ativado (MIZZACI; RIEIRA; MARTIMBIANO, 2017). Pode haver, ainda, estimulação dos SRAAs locais, que desempenham funções a nível da resistência vascular, função cardíaca e atividade adrenérgica (DZAU, 1987 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). A renina liberada hidrolisa o angiotensinogênio em angiotensina I que, por ação da enzima conversora de

angiotensina (ECA), transforma-se em angiotensina II ou, por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), em angiotensina 1-7.

A ativação dos receptores da angiotensina II (AT1R e AT2R) promove a liberação de aldosterona que, além de reter sódio e água, promove hipocalemia e hipomagnesemia levando à instabilidade elétrica e morte de miócitos. A angiotensina II também é vasoconstritora, causa prejuízo à função endotelial, reduz a sensibilidade dos barorreceptores, promove apoptose de miócitos, hipertrofia ventricular e fibrose (TANAI; FRANTZ, 2015). A fibrose em conjunto com a expansão da matriz extracelular são dois dos indicadores do remodelamento ventricular característico da IC (SAYER; BHAT, 2014 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). A angiotensina 1-7 promove vasodilatação e reverte a inflamação e fibrose (TANAI; FRANTZ, 2015). Por isso, pacientes com IC de maior gravidade apresentam razão ECA/ECA2 aumentada (WANG *et al.*, 2012 apud SCOLARI *et al.*, 2018).

Vasopressina e Endotelina

Na referida patologia, os níveis de vasopressina geralmente estão elevados (GOLDSMITH *et al.*, 1983 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). Este hormônio é secretado em resposta ao aumento da osmolaridade ou à diminuição do volume plasmático a fim de manter a homeostasia e a pressão arterial (WASILEWSKI *et al.*, 2016). Na IC sua secreção é estimulada pelo SNS e pelo SRAA. Com isso, ocorre vasoconstrição, aumento da retenção de água, concentração da urina e mediação da liberação de aldosterona. Assim, há aumento da resistência vascular e da pós-carga, diminuição da irrigação e da capacidade de contração do miocárdio, hipertrofia, remodelamento ventricular, retenção de água concomitante a congestão pulmonar, edema e aumento da pré-carga (GILOTRA; RUSSEL, 2014 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). A reabsorção de água a nível renal junto com uma osmolaridade baixa podem provocar hiponatremia, um marcador prognóstico de aumento de mortalidade (WASILEWSKI *et al.*, 2016).

Ademais, a concentração de endotelina, um dos vasoconstritores mais potentes, se encontra aumentada (KIM; RUBIN, 2002 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). A elevação de seus níveis contribui para a disfunção endotelial, rigidez arterial, vasoconstrição, hipertensão pulmonar e fibrose miocárdica (YORIKANE; SAKAI; MIYAUCHI, 1983 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019).

Prostaglandinas (PGs), óxido nítrico (NO) e Peptídeos natriuréticos

Com os efeitos vasoconstritores das outras vias neuro-humorais inicia-se a ativação dos sistemas vasodilatadores, como a liberação de PGs e NO. Ambos contrariam os efeitos do SRAA ao contribuir para a natriurese e proteger a arteríola aferente dos efeitos vasoconstritores da angiotensina II (POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). Peptídeos natriuréticos, bradicinina e adrenomedulina também atuam contrabalanceando a ação do SRAA e do SNS ao atenuarem a vasoconstrição e a retenção de sódio. A partir disso, essas substâncias são capazes de retardar o remodelamento cardíaco e vascular (TANAI; FRANTZ, 2015).

Dopamina

A dopamina também desempenha papel importante na fisiopatologia da IC. Esse neurotransmissor sintetizado no rim controla a pressão arterial, o equilíbrio eletrolítico e as funções renais e adrenérgicas. Dois tipos de receptores de dopamina estão envolvidos: DA1 (localizado no órgão efetor) que causa hipotensão, reduz a pós-carga, aumenta o fluxo sanguíneo e promove a excreção de sódio e água, e DA2 (terminais sinápticos) cujos agonistas causam hipotensão, bradicardia, reduzem a pós-carga e causam vasodilatação em locais específicos (PIERPONT et al., 1983 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019).

Quadro clínico e abordagem diagnóstica

Por se tratar de uma síndrome complexa, que altera a função cardíaca, a IC resulta em sinais e sintomas de baixo débito cardíaco cuja apresentação se dá com a tríade clínica clássica: fadiga, dispneia e edema. A dispneia e a fadiga podem ocorrer devido a capacidade reduzida do ventrículo para armazenar ou ejetar sangue, o que limita a tolerância ao exercício (PEREIRA et al, 2016). Quando a perfusão sanguínea insuficiente afeta os músculos respiratórios e periféricos ocorre uma diminuição da capacidade oxidativa e, portanto, o paciente manifesta a fadiga. Já a dispneia, pode ocorrer também pelo excesso de demanda ventilatória ou por distúrbios sensoriais envolvidos com a respiração.

Pode haver sarcopenia, caracterizada por uma redução na massa e na força muscular esquelética. Apesar de ser frequentemente descrita em pacientes idosos, como consequência do processo de envelhecimento, ela também pode estar presente em pacientes mais jovens com IC

devido à inatividade física e um aparente desequilíbrio simpático-vagal (FONSECA *et al.*, 2019).

A intolerância ao exercício pode estar envolvida com uma limitação central (cronotropismo e fração de ejeção reduzida) ou periférica, na qual ocorre uma disfunção endotelial relacionada à diminuição da liberação de NO, aumento da resistência periférica total e menor resposta vasodilatadora (BORGES *et al.*, 2018).

Alguns sinais incluem dilatação e hipertrofia do miocárdio, alteração do inotropismo e aumento da frequência cardíaca, da pré-carga e da pós-carga. Também pode ocorrer retenção renal de sódio e água (CERQUEIRA-GOMES; POLÓNIA; BRANDÃO, 1989 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). A retenção hídrica, por sua vez, ocasiona congestão pulmonar e edema periférico. Essas manifestações clínicas prejudicam a capacidade funcional e a qualidade de vida dos portadores da IC (PEREIRA *et al.*, 2016). A congestão pulmonar é um achado clínico importante em paciente com IC, entretanto, em pacientes crônicos os sinais de congestão podem estar ausentes devido ao processo de adaptação do sistema linfático.

Durante o exame físico podemos observar crepitações e terceira bulha durante a ausculta, distensão abdominal e ingurgitamento jugular causados pelas alterações estruturais e/ou funcionais que promovem a redução do débito cardíaco ou aumento das pressões intracardíacas (YAMAMOTO, 2017). Os principais sinais e sintomas descritos pela Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018), são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Principais sinais e sintomas de IC.

SINTOMAS TÍPICOS	SINTOMAS MENOS TÍPICOS	SINAIS MAIS ESPECÍFICOS	SINAIS MENOS ESPECÍFICOS
Falta de ar/dispneia	Tosse noturna	Pressão venosa jugular elevada	Crepitações pulmonares
Ortopneia	Ganho de Peso	Refluxo hepatojugular	Taquicardia
Dispneia Paroxística Noturna	Doa abdominal	Terceira Bulha Cardíaca	Hepatomegalia e ascite
Fadiga/Cansaço	Perda de apetite/peso	Impulso apical desviado para esquerda	Extremidades frias
Intolerância ao exercício	Noctúria e oligúria		Edema periférico

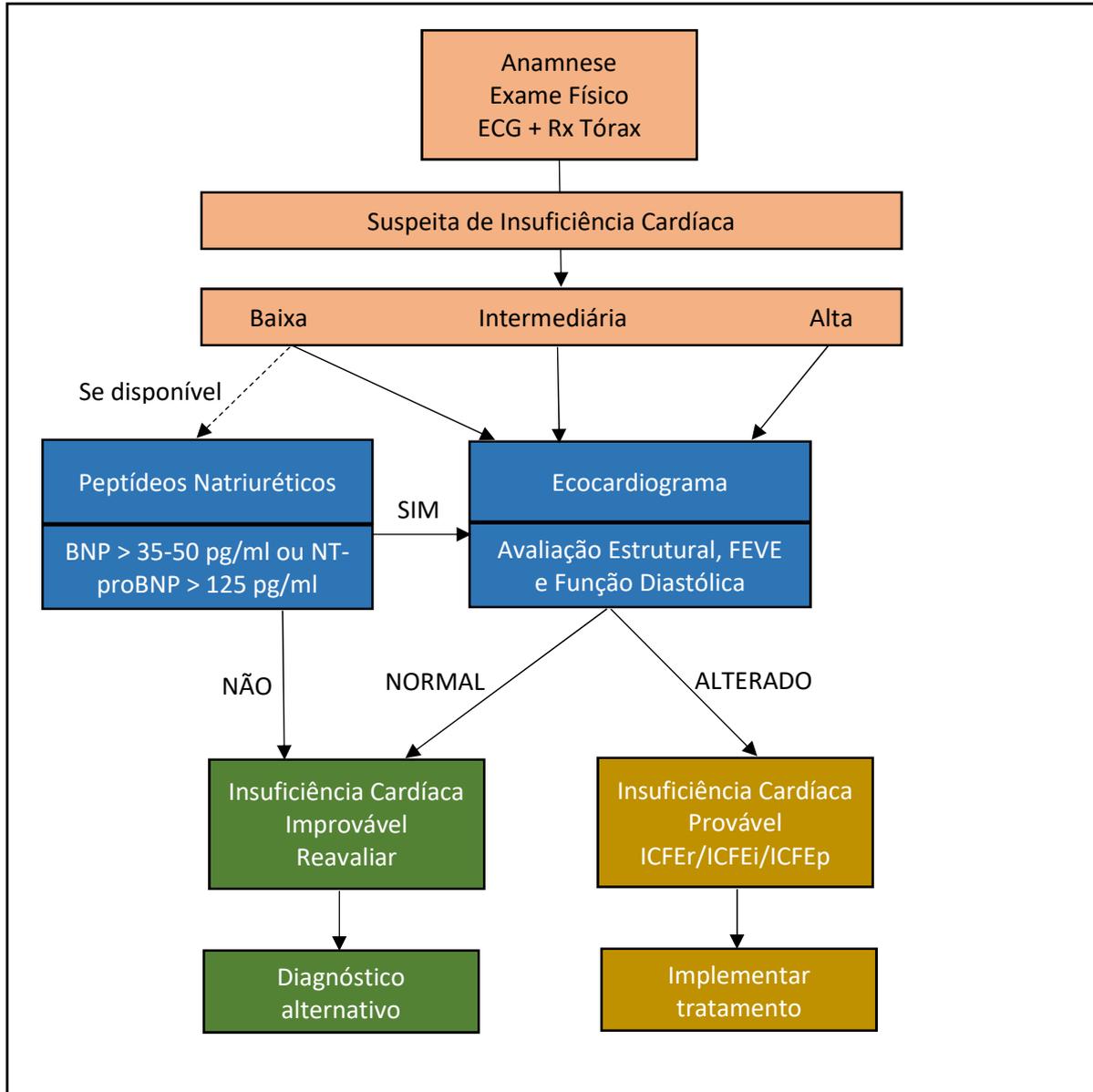
Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018).

Em algumas situações o exame físico e a radiografia de tórax têm acurácia limitada na detecção da congestão. Há estudos que atribuem à ultrassom pulmonar um poder diagnóstico e prognóstico para esses casos (MUNIZ *et al.*, 2018).

De acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018), o exame de escolha para o diagnóstico de pacientes com suspeita de IC é o ecocardiograma transtorácico (recomendação Classe 1, Nível de Evidência C). Ele permite avaliar a função ventricular sistólica e diastólica, as espessuras das paredes, o tamanho das cavidades, a função valvar, as doenças do pericárdio e ainda realizar uma estimativa hemodinâmica não invasiva. Caso a janela ecocardiográfica não seja adequada pode-se valer, ainda, de outros exames, como a ventriculografia radioisotópica, ressonância magnética e tomografia computadorizada.

Entre os biomarcadores, os peptídeos natriuréticos BNP e NT-proBNP (recomendação Classe I, Nível de Evidência A) auxiliam no diagnóstico de IC, sendo úteis principalmente para excluí-lo quando este é incerto. No entanto, existem algumas situações capazes de alterar os níveis dos marcadores mesmo na ausência da IC, como as anemias, insuficiência renal crônica, idade avançada e obesidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2018). A figura 3 apresenta um algoritmo para o diagnóstico de IC.

Figura 3 - Algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de insuficiência cardíaca.



BNP: peptídeo natriurético do tipo B; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEi: insuficiência cardíaca de fração de ejeção intermediária; ICFEp: insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada; ICFEr: insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; Rx: radiografia. Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018).

Em resumo, após a realização do exame clínico, os exames complementares solicitados, com exceção do ecocardiograma que sempre deve ser solicitado, dependerão do grau de suspeição da IC e dos recursos disponíveis no local. Em seguida, a partir análise dos resultados

desses exames complementares somada à suspeição clínica, é realizado o diagnóstico e dá seguimento à implementação da terapêutica.

Abordagem terapêutica

Na contramão da IC-FEp e IC-FEi, cujas opções terapêuticas se limitam ao alívio dos sintomas dos pacientes com gerenciamento de fluidos, controle da pressão arterial e exercícios físicos, a IC-FEr possui tratamentos que, ao modificarem a história natural da doença, são capazes de reduzir a morbidade e/ou a mortalidade (BARROSO *et al.*, 2017).

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)

Os IECAs são drogas de primeira linha no tratamento da ICFEr (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018). O fármaco reduz a quantidade de angiotensina II disponível ao inibir sua síntese a partir da angiotensina I e aumentar a concentração de bradicinina no organismo (POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). Portanto, melhora a fração de ejeção, reduz a dilatação ventricular e atua no remodelamento reverso – mecanismo mais eficaz para reduzir mortalidade na IC – viabilizando um aumento da sobrevida dos pacientes (GLEZEVA; HORGAN; BAUGH, 2015).

Bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA)

Inibem a transdução do sinal da angiotensina II ao estimular seus receptores do tipo 1. São recomendados quando os pacientes não toleram os inibidores da ECA. Além disso, promovem o aumento da concentração de PGs e NO, causando efeitos colaterais como tosse e angiodema (LANG; STRUTHERS, 2013 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). Sua associação com IECA não é recomendado, dado o risco de efeitos adversos (HERAN *et al.*, 2012 apud SCOLARI *et al.*, 2018). Assim como o IECA, tem eficácia limitada (REYES *et al.*, 2017).

Bloqueadores adrenérgicos

Os betabloqueadores, por serem inotrópicos negativos, não foram utilizados por muito tempo (WAAGSTEIN *et al.*, 1993 apud SCOLARI *et al.*, 2018). No entanto, eles atenuam a ativação adrenérgica característica da fisiopatologia da IC, produzindo efeitos

antiremodelamento benéficos. Em portadores da IC com ritmo sinusal, controla sintomas, aumenta fração de ejeção e reduz internações e mortalidade (CLELAND *et al.*, 2018). Existem diferentes respostas ao fármaco, devido o polimorfismo entre os receptores beta (SMART *et al.*, 2011 apud SCOLARI *et al.*, 2018). São classificados em: 1ª geração (não seletivos); 2ª geração (maior afinidade para os receptores beta-1 do que para os beta-2); e 3ª geração (inclui betabloqueadores seletivos e não seletivos). Nem todos os betabloqueadores são eficientes no tratamento da IC-FEr, mas o bisoprolol, o succinato de metoprolol, o carvedilol e o nebivolol têm bons resultados e estão aprovados para o tratamento da patologia de forma quase universal (ZHANG; ANDERSON, 2014 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019).

Antagonistas dos receptores mineralocorticóides

Agem inibindo tanto a ação do SRAA quanto a transdução do sinal da aldosterona. São usados em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35% que mesmo medicados com um inibidor da ECA uma betabloqueador seguem sintomáticos. O uso deve ser cauteloso em doentes com função renal reduzida e níveis de potássio plasmático superiores a 5.0mmol/L (PONIKOWSKI *et al.*, 2016). Reduzem mortalidade total e cardiovascular, além de diminuir as taxas de hospitalização (PITT *et al.*, 1999 apud MIZZACI; RIEIRA; MARTIMBIANCO, 2017).

Antagonistas neuro-humorais não recomendados

Alguns antagonistas neuro-humorais não são recomendados para o tratamento da IC, como é o caso dos inibidores de neprilisina e da renina. O primeiro inibe a neprilisina, uma enzima que degrada peptídeos natriuréticos, entretanto, estudos constataram que esses fármacos, além de aumentar a concentração de compostos vasodilatadores, aumentam também a concentração de hormônios vasoconstritores, originando um conjunto de forças opostas que acabam por se anular. Já o segundo, apesar de agir bloqueando o SRAA na conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, possui baixa potência, pouca especificidade, biodisponibilidade e meia vida curta. Apesar disso, há ensaios de novos inibidores da renina em andamento (POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). Quanto a endotelina, mesmo que os níveis circulantes se encontrem elevados na IC e sejam preditores de mortalidade, ainda não existem

indícios de que a inibição de seus receptores beneficie o prognóstico de doentes com IC (PACKER *et al.*, 2017).

Sacubitri/valsartan

O sacubitril/valsartan é um dos fármacos mais recentes aprovados para a IC-FEr que atua na modulação das vias neuro-hormonais para atingir os objetivos terapêuticos. O seu caráter inovador reside na sua conjugação em um único fármaco. Assim, ocorre tanto a atenuação dos mecanismos neuro-humorais potencialmente deletérios, como o aumento da proteção a nível cardiovascular (POLÓNIA; GONÇALVES, 2019). O estudo PARADIGM-HF mostrou que o sacubitril/valsartan não só reduz a mortalidade como também tem efeito positivo na morbidade de doentes com IC-FEr (PACKER *et al.*, 2015).

Ivabradina e inibidores dos receptores da vasopressina

Ambos atuam na modulação sintomática da IC. A ivabradina atua na redução da frequência cardíaca, prevenindo eventos secundários a IC (MIZZACI; RIEIRA; MARTIMBIANCO, 2017). Já os inibidores dos receptores da vasopressina (ex. conivaptan, lixivaptan e tolvaptan) têm sido testados em diversos ensaios clínicos e obtido resultados promissores com melhora sintomática da dispneia e da hiponatremia (ROSNER; RONCO, 2010 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019).

Diuréticos de alça, tiazídicos e digitálicos

Estudos demonstraram sua capacidade dos diuréticos de alça e tiazídicos aumentar a excreção urinária de sódio e diminuir os sinais clínicos de retenção de líquidos. Por isso, são amplamente usados em pacientes que manifestam congestão pulmonar (MIZZACI; RIEIRA; MARTIMBIANCO, 2017). No entanto, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018) recomenda o uso da menor dose terapêutica necessária em pacientes que apresentam retenção hídrica. Assim como os diuréticos, os digitálicos têm a função de melhorar os sintomas decorrentes da doença (MIZZACI; RIEIRA; MARTIMBIANCO, 2017).

Nitrato e hidralazina

A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida promove a vasodilatação e consequentemente, benefícios aos portadores de IC. É uma opção terapêutica para pacientes que apresentam piora da função renal e/ou hipercalcemia com uso de IECA/BRAs, para aqueles que persistem com sintomas mesmo com terapia otimizada ou sinais de resistência periférica elevada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2018).

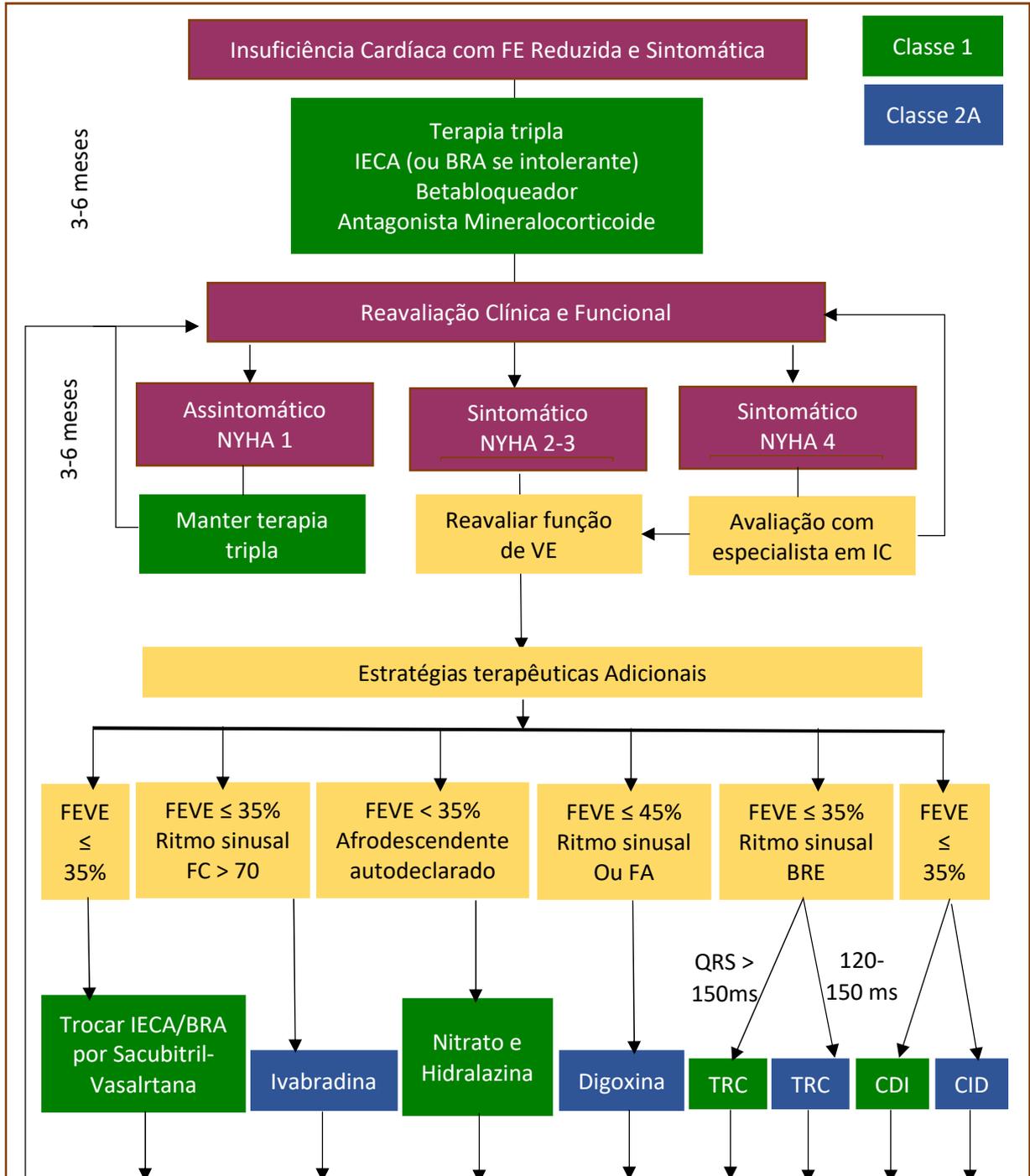
Terapia de ressincronização cardíaca (TRC)

A TRC pode ser capaz de contribuir para o remodelamento reverso, além de promover alterações favoráveis nos valores da FEVE e da regurgitação mitral (MORTENSEN; SCHNEIDER; ASSIS, 2015). Ela também detém o potencial de melhorar a morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) refratária à terapia medicamentosa (GAZZONI *et al.*, 2017).

Cardiodesfibrilador implantável

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018) indica o cardiodesfibrilador implantável para prevenção de morte súbita em pacientes que estão se recuperando de morte súbita por fibrilação ventricular, que sejam portadores de taquiarritmias supraventriculares (TVS) de causa não reversível ou que tenham documentação de TVS estável ou instável. A figura 4 apresenta um algoritmo acerca do tratamento da IC.

Figura 4 - Algoritmo de tratamento da ICFEr.



BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; BRE: bloqueio do ramo esquerdo CDI: cardiodesfibrilador implantável; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA inibidor da enzima conversora de angiotensina; NYHA: New York Heart Association; VE: ventrículo esquerdo;; TRC: terapia de ressincronização cardíaca. Classificação funcional da New York Heart Association: sintomas de insuficiência cardíaca em repouso (Classe IV), aos pequenos esforços (Classe III), aos grandes esforços (Classe II) ou sem sintomas atribuíveis à doença cardíaca (Classe I). Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018).

Em suma, existem diversas possibilidades de tratamentos medicamentosos e não medicamentosos disponíveis para a terapia de pacientes com IC. A escolha do melhor tratamento depende das particularidades apresentadas por cada paciente, além da resposta individual à terapia, que deve ser constantemente reavaliada pelo médico responsável.

Tratamento não farmacológico

Diversos tratamentos não farmacológicos vêm sendo estudados. Os programas multidisciplinares de cuidado, a restrição da dieta de sódio, o incentivo à cessação do tabagismo e ao não uso de drogas ilícitas e álcool, e a vacinação contra influenza e pneumococos são recomendados pela Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018). Quanto às atividades laborativas e sexuais e o planejamento familiar, a diretriz aponta a necessidade de orientação individual para cada paciente, de acordo com a sua gravidade clínica. A realização de programas de reabilitação cardíaca - tratamento não farmacológico com ênfase na prática de exercício físico - está sendo cada vez mais recomendada para pacientes com IC a fim de minimizar suas consequências e melhorar a qualidade de vida do paciente (BITTENCOURT *et al.*, 2017).

Tratamentos futuros promissores

A recente terapia gênica tem como alvos os mecanismos moleculares envolvidos na IC e surgiu como uma alternativa de tratamento aparentemente viável e potencialmente eficiente para essa patologia. Os estudos na área têm se focado em diferentes mecanismos envolvidos com a contratilidade do músculo cardíaco, a angiogênese, a proteção celular e o recrutamento de células estaminais (SUNDARARAMEN *et al.*, 2011 apud POLÓNIA; GONÇALVES, 2019).

Outro tratamento promissor, envolve a utilização de inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT-2). A suposição de que esses fármacos beneficiem doentes com IC se originou de estudos com pacientes diabéticos. No entanto, a hipótese de que os inibidores de SGLT-2 possam ser usados como tratamento para a IC - em doentes com e sem diabetes - ainda não foi demonstrada e está sendo estudada em ensaios clínicos (MARTENS; MATHIEU; VERBRUGGE, 2017).

Considerações finais

A IC é uma doença multifatorial cuja fisiopatologia se apresenta com um grau considerável de complexidade ao envolver diversas alterações funcionais e estruturais do organismo humano. Nesse sentido, a síntese de conhecimento expressa em pesquisas como essa, facilitam a disseminação do conhecimento acerca dessa temática tão relevante para a prática médica.

Com o avanço do conhecimento acerca da IC, a medicina ganhou novos exames e tratamentos, que somados ao conhecimento clínico, auxiliam o profissional médico a superar o desafio que o diagnóstico e as opções terapêuticas representam. O presente estudo, ao abordar informações essenciais referentes à IC, atualiza o médico e o qualifica para oferecer o melhor cuidado, desde o acolhimento até a alta do paciente. Além disso, foi possível observar quantidade expressiva de estudos com novas pesquisas e tratamentos promissores para essa patologia, cujos resultados podem impactar positivamente diversos portadores de IC.

Como limitação, deve-se considerar que não foi possível trabalhar a totalidade de produção científica sobre o tema, apesar do método escolhido ser amplo. Isso se justifica por elementos como a ‘literatura cinza’, a delimitação de um período de 5 anos de publicação e a restrição de idiomas para a seleção dos estudos. Logo, reconhece-se que não foram abrangidas todas as abordagens possíveis a respeito do tema. No entanto, é importante ressaltar que se optou pelo uso dessas restrições devido à necessidade de se realizar uma síntese das evidências científicas mais atuais acerca da IC.

Nesse sentido os resultados encontrados foram suficientes para alcançar os objetivos propostos. Ou seja, o presente trabalho permitiu a análise da literatura que trata da etiologia, fisiopatologia, quadro clínico e abordagens diagnóstica e terapêutica da IC, além da reunião e síntese desses dados em um único documento. Com isso, essa revisão sistemática facilita o acesso e contribui para a disseminação do conhecimento acerca da IC.

Referências

ALTAY, H.; PEHLIVANOGLU, S.; Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. **Cardiomyopathies - Types and Treatments**. IntechOpen; p. 39-53, 2017.

BARROSO, M. C.; BOEHME, P.; KRAMER, F.; *et al.* Endostatin a Potential Biomarker for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction **Arq Bras Cardiol**, v.109 n.5, p. 448-456, 2017.

BITTENCOURT, H. S.; REIS, H. F. C.; LIMA, M. S.; *et al.* Ventilação Não Invasiva em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática e Meta-Análise. **Arq Bras Cardiol**, v. 108, n. 2, p. 161-168, 2017.

BORGES, J. A.; QUINTÃO, M. M. P.; CHERMONT, S. S. M. C.; *et al.* Fadiga: Um Sintoma Complexo e seu Impacto no Câncer e na Insuficiência Cardíaca **Int J Cardiovasc Sci**, v. 31, n.4, p. 433-442, 2018.

BRAUNWALD, E.; The path to an angiotensin receptor antagonist--neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. **J AmColl Cardiol.**, v. 65 p. 1029-1041 2015.

CLELAND, J.G. F.; BUNTING, K. V.; FLATHER, M. D.; *et al.* Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patientlevel analysis of double-blind randomized trials. **Eur Heart J.**, v. 39, n.1, p.26-35, 2018.

DURMUS, E.; KIVRAK, T.; GERIN, F.; *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. **Arq Bras Cardiol.**, v. 105, n. 6 p. 606-613, 2015.

FERNANDES, S. L.; CARVALHO, R. R.; SANTOS, L. G.; *et al.* Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future. **Arq Bras Cardiol**, v. 114, n. 1, p. 120-129, 2020.

FONSECA, G. W. P.; SANTOS, M. R.; SOUZA, F. R.; *et al.* Desequilíbrio Simpático-Vagal está Associado com Sarcopenia em Pacientes do Sexo Masculino com Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, v. 112, n. 6, p. 739-746, 2019.

GAZZONI, G. F.; FRAGA, M. B.; FERRARI, A. D. L.; *et al.* Preditores de Mortalidade Total e de Resposta Ecocardiográfica à Terapia de Ressincronização Cardíaca: Um Estudo de Coorte. **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 6, p. 569-578, 2017.

GLEZEVA, N.; HORGAN, S.; BAUGH, J. A.; Monocyte and macrophagesubsets along the continuum to heart failure: Misguided heroesor targetable villains? **J Mol Cell Cardiol**, v. 45, p. 89-136, 2015.

JESSUP, M.; BROZENA. S.; HEART FAILURE. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 20, p.2007-2018, 2003.

MARTENS, P.; MATHIEU, C.; VERBRUGGE, F.H.; Promise of SGLT2 inhibi-tors in heart failure: Diabetes and beyond. **Curr Treat Options Cardiovasc Med.**, v.19 p.23, 2017.

MIZZACI, C. C.; RIEIRA, R.; MARTIMBIANCO, A. L. C.; Tratamento farmacológico para insuficiência cardíaca sistólica crônica e as evidências disponíveis: uma revisão narrativa da literatura. **Diagn Tratamento**, v. 22, n.1, p.8-20, 2017.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; *et al.* Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS**, v. 6, n.7, p. 2-9, 2009.

MORTENSEN, T. F.; SCHNEIDER, J. C.; ASSIS, A. V.; Cardiac ventricular remodeling reverse in patients to cardiac resynchronization therapy. **Arq. Catarin Med.** v. 44, n. 2, p. 50-59, 2015.

MUNIZ, R.L T.; MESQUITA, E. T.; SOUZA JUNIOR, C. V.; *et al.* Pulmonary Ultrasound in Patients with Heart Failure - Systematic Review **Arq Bras Cardiol**, v. 110, n. 6, p. 577-584, 2018.

PACKER, M.; MCMURRAY, J. J. V.; DESAI, A. S.; *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. **Circulation**. v. 13 p. 54-61, 2015.

PACKER, M.; MCMURRAY, J. J. V.; KRUM, H.; *et al.* Long-term effect of endothelin receptor antagonism with bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure: Primary results of the ENABLE Trials. **JACC Heart Fail.**, v.5, p. 317-326, 2017.

PEREIRA, J. M. V.; FLORES, P. V. P.; FIGUEIREDO, L. S.; *et al.* Nursing Diagnoses of hospitalized patients with heart failure: a longitudinal study. **Rev Esc Enferm USP**, v. 50, n. 6, p. 929-936, 2016.

POLÓNIA, J.; GONÇALVES, F. R.; The historical evolution of knowledge of the involvement of neurohormonal systems in the pathophysiology and treatment of heart failure. **Rev Port Cardiol**, v. 38, n. 12, p. 883---895, 2019.

PONIKOWSKI, P.; VOORS, A. A.; ANKER, S. D.; *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **Eur Heart J**, v.37, n.27, p. 2129-200, 2016.

REYES, S.; VARAGIC, J.; AHMAD, S.; *et al.* Novel Cardiac Intracrine Mechanisms Based on Ang-(1-12)/ Chymase Axis Require a Revision of Therapeutic Approaches in Human Heart Disease. **Curr Hypertens Rep**, v. 19 n. 2, p.16, 2017.

SCOLARI, F. L.; LEITÃO, S. A. T.; FAGANELLO, L. S.; *et al.* Insuficiência Cardíaca - Fisiopatologia Atual e Implicações Terapêuticas. **Rev Soc Cardiol Estado de Sao Paulo**, v. 28, n. 1, p. 33-41, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n.3, p.436-539, 2018.

SOUSA, L.M.M., *et al.* A metodologia da revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Revista Investigação em Enfermagem**. p. 17-26, 2017

TANAI, E.; FRANTZ, S.; Pathophysiology of Heart Failure. **Compr Physiol.**, v. 6, n. 1, p. 187-214, 2015.

WASILEWSKI, M. A.; MYERS, V. D.; RECCHIA, F. A.; *et al.* Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure. **Cell Signal.**, v.28, p.224-233, 2016.

YAMAMOTO, K. Pharmacological Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. **Yonago Acta Med**, v. 60 n. 2, p. 71-76, 2017.

YANCY, C. W.; JESSUP, M.; LEVINE, G. N.; *et al.* 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. **J Am Coll Cardiol**, v. 136, n. 6, p. 137-161, 2017.