

Insuficiência Cardíaca: da terapêutica farmacológica aos dispositivos intracardíacos

Tiago Daniel Tomé Nunes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Bruno Filipe da Cruz Almeida Rodrigues
Coorientador: Dr. Manuel Carvalho Rodrigues

abril de 2021

Agradecimentos

É com enorme satisfação que termino esta que será a última etapa do meu percurso acadêmico.

Não posso deixar de agradecer a todos aqueles que me acompanharam neste trajeto.

O primeiro agradecimento é dirigido à minha namorada, por tudo o que me ensinou durante estes anos de faculdade e pelo enorme apoio na realização desta tese.

De seguida, gostava de agradecer à minha família, aos meus pais, aos meus avós e ao meu irmão. Sem eles, nunca teria chegado onde cheguei e, por isso, serei eternamente grato.

A todos os amigos que me acompanharam de perto, obrigado por tudo!

Para terminar, gostava de agradecer ao meu orientador, Dr. Bruno Rodrigues, por ter aceite orientar-me, pela paciência e ajuda durante a realização da tese.

A todos, muito obrigado.

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é definida pela *American Heart Association* como “um síndrome clínico complexo que resulta de uma alteração funcional e/ou estrutural do enchimento ou ejeção ventricular”.

É uma das doenças com maior impacto a nível da saúde pública global, com uma prevalência de cerca de 26 milhões em todo o mundo (1-2% da população) e continua a ser a principal causa de morbimortalidade cardiovascular. Mais de 50% dos doentes morrem cinco anos após o diagnóstico, o que representa uma taxa de sobrevivência inferior à de muitos cancros.

A prevalência da IC aumenta com a idade, atingindo 6-10% dos indivíduos com idade superior a 65 anos. Na Europa a mortalidade intra-hospitalar por IC ronda os 7-9%, sendo atualmente superior à do enfarte agudo do miocárdio. Adicionalmente, as mais recentes projeções indicam que a prevalência de IC aumentará em 25% até 2030.

O triplo bloqueio neuro-hormonal alcançado quando se utiliza a combinação de um inibidor da enzima conversora da Angiotensina + β -Bloqueantes + antagonistas dos mineralocorticóides, demonstrou uma maior redução na mortalidade e nos internamentos por IC. É por isso, considerado atualmente o pilar do tratamento da IC com fração de ejeção reduzida (IC FEr). No entanto, apesar destes avanços, a mortalidade aos 3 anos destes pacientes continua acima dos 30%.

Novos medicamentos têm sido desenvolvidos e recentemente aprovados no tratamento desta patologia. Fármacos como o Sacubitril/Valsartan, o Levosimendan e os inibidores da SGLT-2 prometem expandir o número de opções terapêuticas na IC FEr e até tratar a IC e as suas comorbilidades (ex. diabetes) em simultâneo.

Contudo, uma grande percentagem das mortes entre pacientes com IC, ocorre de forma súbita e inesperada. Muitos destes casos são devido a alterações elétricas e, por isso, investir em terapêuticas que melhorem ou atrasem a progressão das doenças cardiovasculares, terá um impacto significativo na redução dos casos de morte súbita. É neste paradigma que os dispositivos intracardíacos entram em ação.

A terapia de ressincronização cardíaca e os cardio-disfibriladores implantáveis têm sido utilizados no tratamento da IC há vários anos. No entanto, sabemos que as indicações para a sua utilização são restritas e nem todos os pacientes respondem

favoravelmente à sua implantação. Novos desenvolvimentos tecnológicos a nível dos *left ventricular assist devices* e o surgimento de novos dispositivos de modulação da contratilidade cardíaca, podem permitir combater esta problemática e alcançar um número substancialmente maior de doentes, quando a terapia farmacológica otimizada falha.

Palavras-Chave

Insuficiência cardíaca; terapêutica farmacológica; dispositivos intracardíacos.

Abstract

Heart failure (HF) is defined by the American Heart Association as "a complex clinical syndrome that results from any structural or functional impairment of ventricular filling or ejection of blood."

It's a disease that has a major impact on global public health, with a prevalence of around 26 million worldwide (1-2% of the population) and remains as the main cause of cardiovascular morbidity and mortality. More than 50% of patients die, five years after the diagnosis is made, which represents a survival rate lower than most cancers.

The prevalence of HF increases with age, reaching 6-10% in patients over the age of 65. In Europe, hospital mortality from HF is around 7-9%, being currently higher than that of acute myocardial infarction. In addition, the most recent projections indicate that the prevalence of HF will increase by 25% by 2030.

The triple neurohormonal blockade achieved by using an angiotensin-converting enzyme inhibitor + beta-blocker + mineralocorticoid receptor antagonist, has been shown to lead to a greater reduction in mortality and hospitalizations related to HF. That is why it is currently considered the main pillar in the treatment of HF with reduced ejection fraction (HFrEF). However, despite these advances, the mortality at the 3 years mark in these patients remains above 30%.

New drugs have been developed and approved in the treatment of this condition. Agents such as Sacubitril / Valsartan, Levosimendan and SGLT-2 inhibitors promise to expand the number of therapeutic options against HFrEF and even allow the possibility to treat HF and its comorbidities (e.g. Diabetes) at the same time.

However, a large percentage of deaths among patients with HF occur suddenly and unexpectedly. Many cases are due to electrical changes and, therefore, investing in therapies that improve or delay the progression of CV diseases will have a significant impact in reducing cases of sudden death. It is in this paradigm that cardiac devices come into play.

Cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator have been used in the treatment of HF for several years. However, we know that the indications for its use are restricted and not all patients are likely to have a positive response. New technological developments in the left ventricular assist device department and the

emergence of new cardiac contractility modulation devices (CCM), may allow to tackle this problem and reach a greater number of patients, when optimal medical treatment fails.

Keywords

Heart failure;drug therapy;cardiac devices.

Índice

Agradecimentos.....	ii
Resumo	iii
Abstract.....	v
Índice	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Acrónimos	xi
Introdução	1
Metodologia.....	2
Capítulo 1: Insuficiência Cardíaca.....	3
1. Definição	3
2. Epidemiologia e Prevalência.....	4
3. Etiologia.....	5
4. Mecanismos da doença	6
5. Apresentação clínica	7
6. Diagnóstico.....	8
7. Classificação	9
8. Comorbilidades e fatores de risco	10
Capítulo 2: Terapêutica farmacológica	11
2.1. Inibidores da enzima conversora da Angiotensina (IECA)	11
2.2. Antagonistas do recetor da Angiotensina II (ARA).....	12
2.3. Antagonistas dos mineralocorticóides	12
2.4. β -Bloqueantes	13
2.5. Sacubitril-Valsartan.....	14
2.6. Hidralazina + Nitratos.....	14
2.7. Digoxina....	15
2.8. Ivabradina	16
2.9. Levosimendan	16
2.10. Inibidores do transportador sódio-glucose tipo II	17
2.11. Diuréticos	18
Capítulo 3: Dispositivos Cardíacos	19
3.1. Terapia de ressincronização cardíaca (TRC).....	19
3.2. Cardio-Desfibrilhador implantável (CDI).....	21
3.3. Left Ventricular Assist Devices (LVADs)	22
3.4. Modulação da Contratilidade Cardíaca (MCC)	24

Conclusão.....	25
Bibliografia	26

Lista de Figuras

Figura 1 – Curva de Frank-Starling

Figura 2 – Dispositivos utilizados na TRC

Figura 3 – Exemplo de CDI

Figura 4 – LVAD e os seus componentes

Figura 5 - Dispositivo utilizado na terapia de MCC

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Sinais e sintomas da IC

Tabela 2 – Critérios de Framingham para o diagnóstico de IC

Tabela 3 – Classificação funcional de IC – NYHA

Tabela 4 – Classificação da ACC/AHA

Lista de Acrónimos

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ADH	<i>Antidiuretic hormone</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANP	<i>Atrial natriuretic peptide</i>
ARA	Antagonista dos recetores da Angiotensina II
ATP	Adenosina trifosfato
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i>
Bpm	Batimentos por minuto
BRE	Bloqueio de ramo esquerdo
CDI	Cardio-desfibrilhador implantável
CI	Cardiopatía isquémica
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronária
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HTA	Hipertensão arterial
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
IC FE _{fm}	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média
IC FE _p	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IC FE _r	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidor da enzima conversora da Angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
K _{ATP}	Canais de potássio sensíveis ao ATP
LVAD	<i>Left ventricular assist device</i>
MCC	Modulação da contratilidade cardíaca
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NT-proBNP	Porção N-terminal do péptido natriurético tipo B
PA	Pressão arterial
RM	Regurgitação mitral
SEC	Sociedade Europeia de Cardiologia
SGLT-2	<i>Sodium-glucose cotransporter-2</i>
SNS	Sistema nervoso simpático
SRRA	Sistema renina-aldosterona-angiotensina
TRC	Terapia de ressincronização cardíaca
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das patologias cardíacas e permanece como uma das maiores causas de morbimortalidade, internamentos e redução da qualidade de vida dos doentes, especialmente naqueles com mais de 65 anos.

A sua prevalência, de cerca de 26 milhões em todo o mundo, está a aumentar. Este facto deve-se a vários fatores, como o envelhecimento da população e o aumento da esperança média de vida em pessoas com história de enfarte agudo do miocárdio, doença coronária ou hipertensão.

Novos avanços têm surgido no tratamento da IC FEr, como o Sacubitril/Valsartan, o Levosimendan, os inibidores da SGLT-2 e ainda dispositivos cardíacos capazes de modular a contratilidade cardíaca.

Com esta dissertação pretende-se sintetizar de forma global o complexo síndrome clínico que é a Insuficiência Cardíaca (IC), em particular na sua vertente de cronicidade, sendo depois abordadas as várias opções terapêuticas, com especial ênfase na terapêutica farmacológica e nos dispositivos intracardíacos, na tentativa de sensibilizar para a importância da deteção precoce e tratamento adequado desta patologia.

Metodologia

Este trabalho de revisão incide sobre a insuficiência cardíaca e a sua terapêutica, com especial ênfase na terapêutica farmacológica e nos dispositivos intracardíacos utilizados no tratamento da mesma.

Crítérios de Pesquisa

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos originais e de revisão em programas de pesquisa na Internet, tais como, PubMed e Google Scholar, com as seguintes palavras-chave: “Heart Failure”, “Drug therapy”, “Cardiac devices”.

A pesquisa foi feita no período compreendido entre novembro de 2020 e fevereiro de 2021.

Houve também recurso a bibliografia pertinente de autores de referência, tendo sido selecionados artigos em português e inglês, sem critério temporal.

Capítulo 1: Insuficiência Cardíaca

1. Definição

A American Heart Association (AHA) define insuficiência cardíaca (IC) como “um síndrome clínico complexo que resulta de uma alteração funcional e/ou estrutural do enchimento ou ejeção ventricular” seja em repouso ou durante o exercício (1,2,3,4).

Resulta, na maioria dos casos, de um contínuo que se inicia pelos fatores de risco cardiovascular que surgem hoje de forma cada vez mais precoce, progredindo para a disfunção cardíaca. Esta pode ser assintomática numa fase inicial, surgindo posteriormente os sintomas (5).

Existem 3 principais fenótipos que definem a IC com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) e a distinção destes 3 tipos é importante devido às diferentes etiologias, comorbilidades, terapêuticas disponíveis e resposta às mesmas (1,2,6,7,8):

- **IC com fração de ejeção reduzida (IC FEr):** $FE \leq 40\%$

- **IC com fração de ejeção preservada (IC FEp):** $FE \geq 50\%$

- **IC com fração de ejeção na faixa média (IC FEfm):** $40\% < FE < 50\%$, uma nova classe introduzida em 2016, pela Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) para o diagnóstico e gestão da IC (1,7,9).

2. Epidemiologia e Prevalência

A IC é uma das doenças com maior impacto a nível da saúde pública global, com uma prevalência de cerca de 26 milhões em todo o mundo (1-2% da população), o que é considerável quando comparado com os 32 milhões atingidos pelo cancro ou os 34 milhões com VIH/SIDA (1,5,10,11).

Apesar dos avanços na terapêutica e na prevenção, continua a ser a principal causa de morbimortalidade cardiovascular (1,6,12). Mais de 50% dos doentes terão falecido cinco anos após o diagnóstico de IC, o que representa uma taxa de sobrevivência inferior à de alguns tipos de cancro, como o da mama, próstata, cólon e leucemia (4,5,6,13).

A prevalência da IC aumenta com a idade, atingindo 6-10% dos indivíduos com idade superior a 65 anos. Isto acontece, por um lado, devido ao aumento dos casos de hipertensão arterial (HTA) e de enfarte agudo do miocárdio (EAM) nestes grupos etários e, por outro lado, devido ao aumento da sobrevida dos doentes após este último (2,5,14,15).

Nos países desenvolvidos, a IC é responsável por 1-4% de todas as hospitalizações, sendo a primeira causa de internamentos na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), nos indivíduos com mais de 65 anos. Aproximadamente 25% dos doentes são reinternados durante o primeiro mês pós-alta (5,13).

Na Europa a mortalidade intra-hospitalar por IC ronda os 7-9%, sendo atualmente superior à do EAM. A mortalidade aos seis meses após internamento por IC pode atingir os 27% e aos 12 meses, pode atingir os 50% (5).

Adicionalmente, as mais recentes projeções indicam que a prevalência de IC aumentará em 25% até 2030 (5).

3. Etiologia

Existe um leque variado de condições que podem estar na origem da IC, das quais se destacam as doenças sistêmicas, vários tipos de cardiopatias mecânicas ou isquêmicas e ainda defeitos hereditários (1,13,16).

Na Doença arterial coronária (DAC), a isquemia vai provocar lesões no miocárdio, levando a um *remodeling* cardíaco, que por sua vez causará uma diminuição da contratilidade e do output cardíaco (1). Após um EAM também podemos encontrar *remodeling* ventricular, com subsequente dilatação ventricular, que irá levar a regurgitação mitral (RM), mais um dos fatores que pode provocar a instalação da IC (1). Mais de 70% dos casos de IC apresentam-se com DAC subjacente, o que faz com que esta seja um forte preditor de mortalidade (1).

A elevada prevalência de HTA, faz com que seja uma possível causa de IC em cerca de 25-33% dos casos (1). Ao aumentar a resistência vascular e ativar o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRRA), o coração depara-se com a difícil tarefa de bombear sangue contra uma maior pós-carga, o que acaba por motivar uma hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e posteriormente IC (1). Controlar a pressão arterial (PA) torna-se assim uma ferramenta de extrema importância na tentativa de melhorar o prognóstico da IC (1).

Uma causa muitas vezes negligenciada é a amiloidose cardíaca (6). Em pacientes idosos, principalmente naqueles com fração de ejeção preservada (IC FEp) que não sejam hipertensos ou que apresentem características de cardiomiopatia hipertrófica ou restritiva, estenose aórtica degenerativa e IC progressiva, devem ser testados para a transtirretina da amiloidose cardíaca (6).

Existem ainda outras causas possíveis de IC, tais como: cardiopatia congénita, miocardite, vírus da imunodeficiência humana (VIH), doenças do tecido conjuntivo, DM, hipertiroidismo, hipertensão pulmonar, embolismo pulmonar, abuso de substâncias e quimioterapia (1).

A etiologia da IC varia ainda entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (1,4). As cardiopatias isquêmicas (CI) e a doença pulmonar obstrutiva (DPOC) são as principais etiologias nos países de alto rendimento. Enquanto causas como cardiopatia hipertensiva, doença reumática cardíaca, cardiomiopatia e miocardite são as mais prevalentes nos países desfavorecidos (1,14).

4. Mecanismos da doença

A IC começa com alterações estruturais ou funcionais do coração, que provocam uma diminuição do enchimento ou ejeção ventricular que posteriormente levará, por um lado, à acumulação de fluidos a montante levando à congestão (edema) e, por outro, à diminuição da perfusão dos órgãos.

Com a sobrecarga de pressão e de volume e as lesões do miocárdio presentes na IC, vai ocorrer uma ativação neuro-hormonal, celular e molecular que causará o crescimento dos cardiomiócitos e consequente hipertrofia ventricular (comum na IC FEp), na tentativa de manter um adequado *output* cardíaco (1,13). Posteriormente, quando ocorre morte desses mesmos cardiomiócitos, acontece dilatação ventricular (comum na IC FER) (13).

A função do VE e o volume de ejeção estão diretamente relacionados com a pré-carga, a contratilidade do miocárdio e a pós carga. A curva de Frank-Starling explica a relação volume de ejeção/*output* cardíaco e a pressão no VE no final da diástole (1).

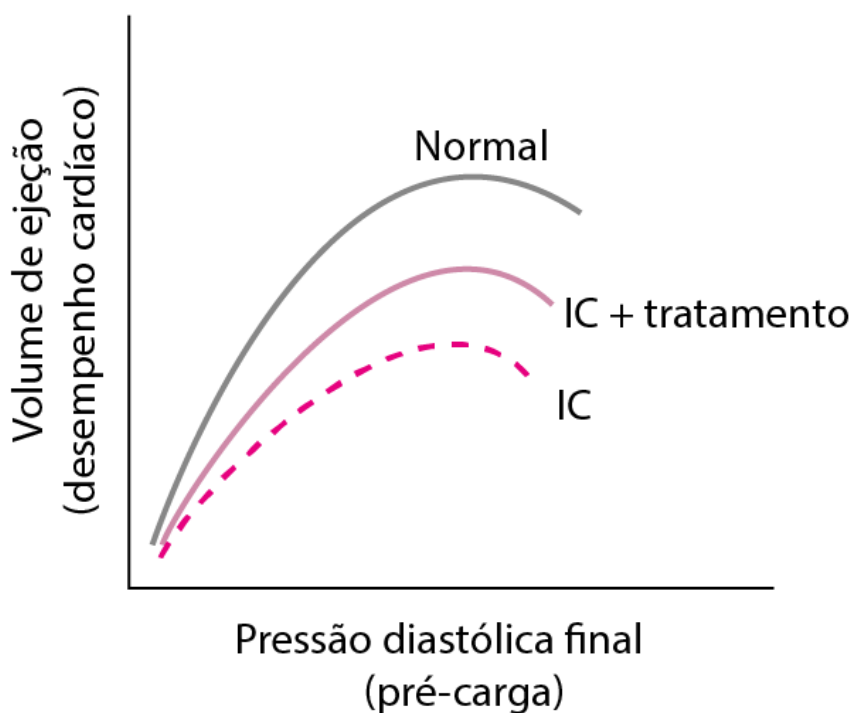


Figura 1 – Curva de Frank-Starling. Retirado de (17)

Na IC, a curva é desviada para a direita, representando a diminuição na contratilidade, e a necessidade de pressões mais altas para atingir o mesmo *output* cardíaco com o avançar da doença (1). O que significa que o aumento do retorno venoso e da pressão no VE no final da diástole são insuficientes para aumentar a fração de ejeção (1).

A IC causa ativação de sistemas neuro-hormonais na tentativa de manter a perfusão dos órgãos vitais, sendo eles: sistema nervoso simpático (SNS), SRAA, hormona antidiurética (ADH) e outras substâncias vasoativas (*brain natriuretic peptide* (BNP), óxido nítrico e endotelina) (18,19). Com a ativação do SNS verificamos um aumento da contratilidade e frequência cardíaca (FC), vasoconstrição e aumento da pós-carga. Por outro lado, a ativação do SRAA e o aumento da Angiotensina II, vão provocar a retenção de água e sódio, amentando assim a pré-carga que conduzirá a um aumento do *stress* na parede do ventrículo, com concomitante *remodelling*, agravamento da função ventricular e da IC (1,18).

5. Apresentação clínica

Os sintomas advêm da incapacidade do coração ejetar sangue em quantidades suficientes para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos (1,2,5). As alterações que ocorrem na IC estão listadas na tabela seguinte:

Tabela 1 – Sinais e sintomas da IC.

Gerais	<ul style="list-style-type: none"> • Fadiga • Astenia • Perda de peso • Edemas periféricos
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • PA sistólica diminuída • Ingurgitação jugular • Taquicardia • Cardiomegalia • 3º Som cardíaco à auscultação (galope ventricular) • Pulso <i>Alternans</i> • Arritmias
Respiratórios	<ul style="list-style-type: none"> • Dispneia de esforço • Ortopneia • Dispneia paroxística noturna • Edema pulmonar agudo (EAP) • Respiração de Cheyne-Stokes
Gastrointestinais	<ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Náuseas
Hepáticos	<ul style="list-style-type: none"> • Refluxo hepatojugular • Hepatomegalia • Ascite
Renais	<ul style="list-style-type: none"> • Oligúria • Noctúria
Cerebrais	<ul style="list-style-type: none"> • Confusão • Sonolência • Agitação

6. Diagnóstico

Segundo os critérios de Framingham, o diagnóstico de IC requer a simultânea presença de pelo menos 2 critérios major ou de 1 critério major em conjugação com 2 minor. Critérios minor são contabilizados apenas se for impossível atribuí-los a outra condição médica existente (ex. hipertensão pulmonar, DPOC, cirrose, ascite ou síndrome nefrótica) (1,7,20).

Tabela 2 – Critérios de Framingham para o diagnóstico de IC.

Critérios Major:
Dispneia paroxística noturna
Ingurgitação jugular
Crepitações
Cardiomegalia na radiografia torácica
EAP
S3 cardíaco
Refluxo hepatojugular
Perda de mais de 4,5Kg em 5 dias de tratamento com diuréticos
Critérios Minor:
Edema bimalleolar
Tosse noturna
Dispneia de esforço
Hepatomegalia
Derrame pleural
Taquicardia (FC > 120bpm)
Perda de mais de 4,5Kg em 5 dias de tratamento com diuréticos

A SEC propôs ainda que para se poder estabelecer o diagnóstico de IC FEp é necessário a presença das seguintes condições (2,7,21):

- A presença de sinais e/ou sintomas de IC;
- Uma FE \geq 50%;
- Níveis elevados de péptidos natriuréticos (BNP > 35 pg/mL e/ou NT-proBNP > 125 pg/mL);
- Evidência clara de alterações cardíacas funcionais e estruturais subjacentes à IC;
- No caso de dúvida, pode ser necessário uma prova de esforço para se estabelecer o diagnóstico.

7. Classificação

A NYHA criou uma classificação funcional dos doentes com IC que se baseia no nível de exercício físico que desencadeia a ocorrência dos sintomas de IC. Embora tenha limitações, esta classificação é útil porque permite comparar grupos de doentes e de avaliar a evolução ao longo do tempo de um único indivíduo.

A tolerância ao exercício pode ser medida com uma prova de esforço ou perguntando ao doente quais são as suas atividades habituais (andar, subir escadas, etc.).

Tabela 3 - Classificação funcional de IC - NYHA

Classe	Descrição
I	Sem limitação da atividade física; sem sintomas com atividade normal
II	Ligeira limitação da atividade física; confortável em repouso ou com atividades ligeiras
III	Marcada limitação da atividade física; apenas confortável em repouso
IV	Desconforto para qualquer atividade; sintomas presentes em repouso

A *American College of Cardiology (ACC)* e a *American Heart Association (AHA)* decidiram adotar uma nova abordagem relativamente à classificação da IC, onde incluíram tanto a evolução, como a progressão da doença (12,22).

Tabela 4 - Classificação da ACC/AHA

Classe	Características
A	Risco de IC mas sem doença estrutural ou sintomas de IC
B	Cardiopatía estrutural mas sem sintomas de IC
C	Cardiopatía estrutural com sintomas atuais ou prévios
D	Sintomas em repouso apesar de máximas doses de fármacos

Esta classificação reconhece que existem fatores de risco e pré-requisitos estruturais para o desenvolvimento de IC e que a intervenção terapêutica realizada ainda antes do surgimento de disfunção do VE ou de sintomas, pode reduzir a morbidade e mortalidade da IC (22).

8. Comorbilidades e fatores de risco

As comorbilidades têm um papel muito importante na apresentação clínica e prognóstico dos doentes com IC.

As mais frequentes podem ser divididas em 2 grupos:

- **Comorbilidades cardíacas**, que incluem: HTA, fibrilhação auricular, DAC e hipertensão pulmonar (2);
- **Comorbilidades não cardíacas**, que incluem: Doença renal crónica, DPOC, anomalias no sistema nervoso central, anemia, dislipidémia, apneia do sono, DM, cancro, deficiência de ferro, entre outras (2,6,23,24).

Todas elas demonstraram ter um grande impacto na apresentação clínica, resposta ao tratamento e *outcome* da IC. No caso das comorbilidades não cardíacas, não existem provas de que os seus tratamentos específicos estejam associados a melhorias dos sinais e/ou sintoma da IC; sendo a única exceção os inibidores da SGLT-2, no tratamento da Diabetes (6).

Adicionalmente, a prevalência de sarcopenia, caquexia e anorexia está a aumentar em pacientes que sofrem de IC crónica. Sabemos agora, que a perda de massa muscular associada, ou não, à perda de peso, leva a uma diminuição da capacidade funcional e da qualidade de vida mais acentuada, do que em casos onde se verifica isoladamente perda de peso (6). A fragilidade tem um papel importante na IC, uma vez que está associada a maior risco CV e mortalidade (6).

Muitas das condições referidas em cima, para além de comorbilidades, podem também ser um fator de risco para o desenvolvimento de IC (ex. DM, HTA, DAC prévia, dislipidémia, etc.). No entanto, é importante referir outros fatores de risco como: idade avançada, elevado Índice de massa corporal (IMC), acumulação de gordura abdominal, PA sistólica aumentada, elevado índice apolipoproteína B / apolipoproteína A-I (apoB/apoA-I) e o consumo de tabaco (13,20,25).

Capítulo 2: Terapêutica farmacológica

2.1. Inibidores da enzima conversora da Angiotensina

Desde que surgiram provas nos anos 80s, da eficácia do enalapril na redução da mortalidade em pacientes com IC e com FEr, que os IECAs têm sido um dos pilares no tratamento deste síndrome (7,12,26,27). Estudos provaram que existe um efeito de classe e não existindo diferenças na redução de sintomas e na mortalidade entre os vários IECAs disponíveis, estes são recomendados a todos os pacientes com IC que não possuam contraindicações ou intolerância (7,8,12).

Esta classe de fármacos atua inibindo o SRAA e ainda o SNS. Estes 2 sistemas são os responsáveis por induzir vasoconstrição e retenção de sódio e água, mas também hipertrofia, apoptose e fibrose cardíaca que são a base para o *remodelling* ventricular, que agrava o prognóstico da IC (26).

A função renal e os níveis de potássio devem ser avaliados entre 1 a 2 semanas após o início da terapêutica, e periodicamente depois disso; especialmente em doentes com hipertensão pré-existente, hiponatremia, DM, azotemia ou se existir toma de suplementos de potássio (8). Também se deve ter especial atenção ao estado de volémia do paciente e às interações medicamentosas possíveis (8).

Os IECAs devem ser titulados até a máxima dose tolerada, para se poder alcançar uma adequada inibição do SRAA (7). São ainda recomendados em pacientes com disfunção sistólica do VE que se encontrem assintomáticos, para reduzir o risco de desenvolverem IC, internamentos por IC e morte (7).

Pacientes não devem iniciar um IECA se tiverem experienciado reações adversas graves como angioedema (<1% dos pacientes) em tomas prévias, se estiverem grávidas ou planearem engravidar (8).

Cerca de 20 % dos pacientes iniciará uma tosse induzida por IECA, devido à sua ação sobre a bradicinina (8).

Cessaçã o abrupta destes fármacos deve ser evitada, por poder causar deterioraçã o clí nica (8).

2.2. Antagonistas do recetor da Angiotensina II (ARA)

Os ARAs foram desenvolvidos com o pensamento de que a produção de Angiotensina II continua por vias alternativas, apesar da utilização de um IECA, e que a inibição do SRAA sem afetar a bradicinina, levaria a todos os benefícios de um IECA reduzindo o risco de efeitos adversos associados (8).

Estes fármacos são recomendados apenas como alternativa em paciente intolerantes a IECAs (7,28). Foi demonstrado que medicamentos como o Candesartan e o Valsartan têm um efeito na redução da mortalidade cardiovascular e nos internamentos por IC (7,29).

Adicionalmente, os ARAs podem ser usados como alternativa dos IECAs em pacientes que já se encontrem medicados com um ARA por outra razão, como hipertensão, e que posteriormente desenvolvem IC (8).

A combinação IECA/ARA deve ser apenas utilizada em casos de doentes com IC FEr sintomática que já estão medicados com β -Bloqueante e não conseguem tolerar um antagonista dos mineralocorticóides. No entanto, devem ser utilizados sob supervisão apertada devido aos elevados riscos associados à toma conjunta destes 2 medicamentos (7,8).

Os riscos que acompanham a utilização de ARAs, devem-se à sua ação supressora da Angiotensina e incluem: risco de hipotensão, disfunção renal e hipercalémia, sendo estes potencializados pela combinação com IECAs ou antagonistas da aldosterona (8). Devem por isso, estes parâmetros ser monitorizados durante a terapêutica com estes fármacos.

2.3. Antagonistas dos mineralocorticóides

Os antagonistas dos mineralocorticóides bloqueiam os recetores que se ligam a aldosterona e outras hormonas esteroides (ex. corticoesteróides, androgénios), causando uma diminuição da PA e a redução dos efeitos locais de hipertrofia e fibrose no coração (7,30).

A Espironolactona e a Eplerenona são recomendadas a todos os pacientes (apesar do tratamento com IECA e β -Bloqueante) com IC FEr e FE $\leq 35\%$, a não ser que contraindicado, para reduzir a mortalidade e os internamentos por IC (7,8,12,15,31).

Uma vez que tem um efeito anti hipertensor comprovado, a Espironolactona pode ser especialmente útil em pacientes com hipertensão mal controlada (32). No entanto, existe um risco aumentado de instalação de um quadro de ginecomastia, dor mamária e disfunção sexual, com a utilização desde fármaco (8).

É necessária especial atenção na utilização de antagonistas dos mineralocorticóides em doentes com alterações da função renal e naqueles com potássio sérico > 5.0 mmol/L (7). O maior risco associado à utilização destes fármacos é a hipercalémia devido à inibição da excreção de potássio e por isso, deve-se monitorizar regularmente os níveis de K⁺ e a função renal de acordo com a clínica do doente (7,8).

2.4. β -Bloqueantes

A utilização de β -Bloqueantes reduz os sintomas da IC, melhora a apresentação clínica dos doentes e tem um impacto positivo no bem-estar geral (8). Foi comprovado ainda uma redução na morbimortalidade e nos internamentos associados à IC, especialmente quando existe toma simultânea de um IECA (7,8,12,25).

Há um consenso de que os β -Bloqueantes e os IECAs são complementares e, por isso, podem ser iniciados assim que o diagnóstico de IC FEV é estabelecido. No entanto não existe evidência em prol da toma isolada de β -Bloqueantes, antes do início de um IECA(8).

Foi demonstrada eficácia na redução da mortalidade em pacientes com IC, em 3 fármacos da classe dos β -Bloqueantes: Bisoprolol e Succinato de Metoprolol, inibidores seletivos dos recetores beta-1 adrenérgicos, e Carvedilol, inibidor não seletivo dos recetores alfa-1, beta-1 e beta-2 (8,12,25,33). No entanto, estes achados não provam um efeito de classe como vemos nos IECAs, uma vez que outros fármacos deste grupo não demonstraram a mesma eficácia (8).

Estes fármacos são recomendados em pacientes com história de EAM e disfunção sistólica assintomática do VE(7,34). Devem ser iniciados em doentes estáveis, numa dose baixa e gradualmente titulados até à dose máxima tolerada (7,12).

A utilização de IECA + β -Bloqueantes + antagonistas dos mineralocorticóides, demonstrou uma maior redução na mortalidade e nos internamentos por IC, quando comparada à toma isolada de qualquer um destes fármacos. Por isso, este triplo bloqueio neuro-hormonal é atualmente o pilar do tratamento da IC FEV (14,26,35).

No entanto, apesar destes avanços, a mortalidade aos 3 anos destes pacientes continua acima dos 30% (26).

2.5. Sacubitril-Valsartan

O sistema de péptidos natriuréticos, constituído pelo *atrial natriuretic peptide* (ANP) e o BNP, é visto de forma geral como um oposto do SRAA, uma vez que promove a diurese, natriurese e a vasodilatação (4,36,37). A Neprilisina, uma enzima libertada pelos rins, está envolvida na degradação de múltiplos agentes vasoativos, como o ANP, BNP e a bradicinina, que demonstraram ter um efeito protetor na IC (4).

Tendo estes mecanismos em conta, o fármaco LCZ696, também conhecido como Sacubitril/Valsartan, foi desenvolvido e posteriormente aprovado em 2015 para o tratamento da IC (4,15,38). Este agente combina um ARA com um inibidor da neprilisina e tem um menor risco de causar angioedema, quando comparado aos IECAs, uma vez que inibe apenas uma das enzimas responsáveis pela degradação da bradicinina (4,39).

O Sacubitril/Valsartan é recomendado como fármaco de substituição dos IECAs/ARAs para reduzir os internamentos por IC e as mortes em ambulatório de doentes com IC FEV que permaneçam sintomáticos apesar de terapêutica farmacológica otimizada com IECA, β -Bloqueante e antagonista dos mineralocorticóides (4,6,12,31,39,40,41).

É necessário ter em atenção, que qualquer paciente tratado previamente com um IECA deve passar por um período de *washout* de 36 horas, antes de iniciar o Sacubitril/Valsartan, para evitar o risco aumentado de angioedema. Este período não é necessário, no caso de substituição de um ARA pelo Sacubitril/Valsartan (40).

Quando se inicia este fármaco, é preciso garantir uma PA adequada (pressão sistólica >100 mmHg), níveis de K^+ <5,5 mmol/L e uma taxa de filtração glomerular é ≥ 30 ml/min/1,73m². Não é recomendado a sua utilização em pacientes com doença renal grave, a realizar hemodiálise ou com insuficiência hepática severa (40,41).

2.6. Hidralazina + Nitratos

A combinação da Hidralazina, um vasodilatador arterial, com o Dinitrato de Isossorbida, um vasodilatador venoso, foi desenvolvida com o objetivo de reduzir a pré-

carga e a pós carga respetivamente (43). Este foi o primeiro tratamento que demonstrou melhorias na sobrevida de pacientes com IC FEr, num estudo em 1986 (43).

Com o surgimento do triplo bloqueio neuro-hormonal e, recentemente, do Sacubitril/Valsartan, esta combinação tem sido cada vez menos utilizada. No entanto, continua a ter um lugar no tratamento da IC FEr em pacientes de raça negra, quando adicionado à sua terapêutica habitual (8,43).

Adicionalmente, estes fármacos podem ser considerados em pacientes com IC FEr sintomática, que não conseguem tolerar um IECA ou um ARA (ou estão contraindicados), para reduzir a mortalidade (7,8,25).

A adesão terapêutica a esta combinação de medicamentos tem sido geralmente fraca, devido ao elevado número de comprimidos necessários, à frequência com que têm de ser tomados e aos elevados efeitos adversos associados. Os efeitos adversos mais comuns incluem: cefaleias, tonturas e queixas gastrointestinais (8).

2.7. Digoxina

A Digoxina pertence à classe dos digitálicos, atua através da inibição da bomba Na^+/K^+ , provocando um efeito inotrópico positivo (12). Este fármaco foi extensamente utilizado ao longo dos anos, até que estudos demonstraram que a Digoxina não tem impacto significativo na mortalidade (7,12,44).

Este fármaco pode ser utilizado em pacientes com IC que se mantêm sintomáticos, apesar de bloqueio neuro-hormonal e controlo de volume adequado. Pode ainda ser utilizada em pacientes com IC FEr e fibrilhação auricular, com ritmo ventricular rápido, onde outras opções terapêuticas não sejam possíveis (7,8,25).

Os principais efeitos adversos são: arritmias cardíacas, bloqueio aurículo ventricular, sintomas gastrointestinais (ex. anorexia, náuseas, vômitos, diarreia), complicações neurológicas (ex. distorção visual das cores, desorientação, confusão) e hipercalémia. A Digoxina pode ainda causar toxicidade no caso de existir insuficiência renal, hipocalémia, hipomagnesémia ou hipotireoidismo (8).

A monitorização da concentração de Digoxina no soro é importante, uma vez que níveis $\geq 1,2$ ng/mL estão associados a um aumento da mortalidade (44).

2.8. Ivabradina

A Ivabradina é um inibidor seletivo dos canais I_f no nódulo sinusal e, por isso, tem um efeito cronotrópico negativo sem ter efeito inotrópico, levando à redução da FC, aumento do tempo de diástole e diminuição do consumo de oxigénio (7,13).

Este fármaco é recomendado em pacientes com IC sintomática e FE $\leq 35\%$, em ritmo sinusal e com uma FC de repouso ≥ 70 batimentos por minuto (bpm), com internamentos por IC descompensada nos últimos 12 meses, a realizar terapêutica com dose máxima tolerada de β -Bloqueante, IECA (ou ARA) e antagonista dos mineralocorticóides (6,7,12,13,15).

Os efeitos adversos mais comuns são: bradicardia e hipertensão.

2.9. Levosimendan

O Levosimendan é um fármaco da classe dos sensibilizadores de cálcio, com atividade inotrópica e vasodilatadora em simultâneo (13,45,46)

O mecanismo de ação deste fármaco inclui 3 processos: une-se ao domínio N-terminal da Troponina C e aumenta a sua sensibilidade ao cálcio; ativa os canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP}) nas células musculares lisas vasculares; ativa os canais K_{ATP} mitocondriais nos cardiomiócitos, protegendo estas células contra a isquemia (47,48).

O Levosimendan consegue reduzir os sintomas da IC, ao melhorar a contratilidade cardíaca na sístole, sem prejudicar o relaxamento na diástole (30,44,45,46). Como é um sensibilizador de cálcio e não um mobilizador de cálcio, produz uma melhoria no débito cardíaco e previne o *remodelling* do miocárdio, sem aumentar o consumo de oxigénio do mesmo (45,46). Vários estudos demonstram ainda que este medicamento tem um efeito protetor, não só cardíaco, mas também renal, cerebral, hepático e gastrointestinal (47).

Os efeitos adversos mais comuns do Levosimendan são: hipotensão, cefaleias, arritmias, fibrilhação auricular, hipocalémia e taquicardia (45,46). Sendo por isso, importante monitorizar a PA, o estado de volémia e os níveis de K^+ (45).

Este fármaco tem uma longa duração de ação, devido ao seu metabolito OR-1896 que mantém o efeito por mais de 7 dias, após uma infusão endovenosa contínua por 24 horas

(45,46).

A ESC recomenda o uso de Levosimendan em pacientes sintomáticos com IC FEr, que não apresentem hipertensão; em particular se existir uso concomitante de um β -Bloqueante (7,13,45).

2.10. Inibidores do transportador sódio-glucose tipo II

A Diabetes *Mellitus* (DM) é um importante fator de risco na IC. Estima-se que a prevalência de IC em pacientes com DM tipo II seja de 10-23%, mas até há pouco tempo, não existia nenhuma evidência científica de que os agentes hipoglicémicos prevenissem o aparecimento de IC (49–52).

O *Sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT-2) facilita o movimento de glucose e sódio através da membrana celular no túbulo renal proximal. A inibição deste transportador resulta em glicosúria, levando a melhoria no controlo da glicémia, independente da insulina (53).

Os efeitos benéficos dos inibidores da SGLT-2 na prevenção de eventos CV e internamentos por IC foram demonstrados em 3 grandes ensaios clínicos. Recentemente, foi demonstrado que a Dapaglifozina melhora significativamente a evolução clínica de pacientes com IC FEr, independentemente de existir ou não, DM associado (50,51).

Outro fármaco desta classe, a Empaglifozina, demonstrou efeitos benéficos na redução do risco CV em doentes com DM tipo II e doença CV estabelecida e diminuição dos valores de HbA1C (54).

Pensa-se que os benefícios destes medicamentos no sistema CV, sejam devido aos efeitos hemodinâmicos de depleção de volume e aumento do hematócrito que produzem; efeitos que são suportados pela redução da PA e do volume intravascular e indução de diurese osmótica. O aumento da diurese levará, posteriormente, à diminuição do volume circundante e conseqüente redução da pré- e pós-carga, com maior libertação de oxigénio nos tecidos, traduzindo-se numa redução do risco de IC e morte CV (54).

As *guidelines* de 2016 indicavam que a Empaglifozina deve ser considerada em pacientes com DM tipo II, para prevenir ou atrasar o surgimento de IC ou para prolongar a vida. Já em 2019, o consenso foi que a Canaglifozina e a Dapaglifozina deveriam também, ser consideradas em pacientes com DM tipo II, com doença CV estabelecida ou

com alto risco de a desenvolver no futuro, para prevenir ou atrasar os episódios de internamento por IC (32).

Neste momento, não existe nenhuma recomendação estabelecida para o uso de inibidores da SGLT-2 no tratamento de pacientes diagnosticados com IC (32). No entanto, espera-se que esta classe de fármacos venha a tornar-se um útil agente terapêutico no tratamento da IC (50).

2.11. Diuréticos

Os diuréticos inibem a reabsorção de sódio ou cloro em pontos específicos dos túbulos renais (7,8). Fármacos como a Bumetamida, a Furosemida e a Torsemida atuam na ansa de Henle (por isso o termo, diuréticos de ansa), enquanto, as Tiazidas, a Metolazona e agentes poupadores de K⁺ (ex. Espironolactona) atuam na porção distal dos túbulos (8).

A utilização destes fármacos é recomendada para reduzir os sinais e sintomas de congestão em pacientes com IC, mas o seu efeito na morbimortalidade não é conhecido (7,8,55,56).

Os diuréticos de ansa emergiram como a escolha preferencial na maioria dos pacientes com IC, uma vez que produzem uma diurese mais intensa e mais curta (7,8,57). Já os Tiazídicos podem ser considerados em doentes hipertensivos com IC e uma moderada retenção de fluídos, uma vez que produzem um efeito anti-hipertensivo mais persistente (8,57). A combinação destes dois tipos pode ser utilizada em casos de edema resistente, no entanto, o risco de efeitos adversos é muito maior e por isso devem ser usados com cautela (7).

Os principais efeitos adversos incluem depleção de fluidos e eletrólitos, hipotensão e azotémia. Os diuréticos podem causar depleção de potássio e magnésio, o que predispõe á instalação de arritmias cardíacas graves (8,57).

O objetivo da terapêutica com diuréticos é alcançar e manter um estado de euvolemia, utilizando a menor dose possível (7). Esta classe de fármacos é a única utilizada no tratamento de IC, capaz de controlar adequadamente a retenção de fluidos tão prevalente nesta patologia (8).

Capítulo 3: Dispositivos Cardíacos

Uma grande percentagem das mortes entre pacientes com IC, especialmente naquelas com sintomatologia ligeira, ocorre de forma súbita e inesperada. Apesar da prevalência de eventos vasculares (coronários, cerebrais e aórticos), muitos destes casos são devido a alterações elétricas, incluindo arritmias ventriculares, bradicardias e assistolias. Por isso, terapêuticas que melhorem ou atrasem a progressão das doenças CV vão ter um impacto significativo na redução dos casos anuais de morte súbita (7,16).

3.1. Terapia de ressincronização cardíaca (TRC)

Em aproximadamente 33% dos doentes, a progressão da IC é acompanhada por um prolongamento substancial do complexo QRS, que está diretamente associado a um pior prognóstico(8). Por isso, a TRC tem vindo a tornar-se parte do tratamento standard em pacientes com IC e atraso na condução ventricular (23).

Trata-se de *pacemakers* de três câmaras (com um cateter na aurícula direita, um no ventrículo direito e um que estimula o ventrículo esquerdo através do seio coronário), que produzem uma estimulação biventricular e leva a uma redução da dessincronia intra e interventricular (58).

Quando os pacientes deixam de responder adequadamente à terapêutica farmacológica, a TRC (ou pacing biventricular) consegue melhorar a atividade do miocárdio, através da ressincronização da contração do mesmo e, posteriormente, levar à reversão do *remodeling* do VE, à diminuição da regurgitação mitral e à melhoria dos sintomas e prognóstico clínico da IC (7,8,23,59). A elevação da PA, causada pela TRC, pode ainda permitir um aumento da titulação dos fármacos que provocam bloqueio neuro-hormonal, contribuindo assim para uma melhoria clínica (8).

De acordo com as *guidelines*, um paciente é considerado candidato para TRC se tiver diagnóstico de IC com classificação funcional NYHA II-IV, FE \leq 35% e um complexo QRS com duração $>$ 130ms (15,23,60). Foi ainda recentemente aprovado para pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e classificação NYHA II ou pacientes com IC isquémica classe NYHA I com FE $<$ 30% e complexo QRS com duração $>$ 130ms (15,23,60). Apesar destes critérios de seleção, 30-35% destes pacientes não respondem à terapêutica ou ganham qualquer tipo de benefício clínico com a implantação destes dispositivos (23).

É de notar, que uma morfologia indicativa de BRE, um complexo QRS com duração ≥ 150 ms e uma adequada anatomia do seio coronário estão diretamente associados a uma resposta favorável à TRC (7,8,23,59). Por outro lado, a presença de regurgitação mitral, disfunção do ventrículo direito, fibrilhação auricular ou de uma IC com etiologia isquémica, demonstrou ter um impacto negativo na resposta destes doentes (7,8,23).

Adicionalmente, as mulheres parecem ter uma melhor resposta que os homens, possivelmente, devido ao facto de possuírem um corpo e coração mais pequenos (7,61)

Se a principal razão para implementação de TRC é melhorar o prognóstico, a maioria das evidências aponta para a utilização de TRC com desfibrilhador nas classes NYHA II e TRC com *pacemaker* nas classes NYHA III-IV (7). Não é claro se a TRC reduz a necessidade de implementar um CDI (por reduzir o número de arritmias) ou se aumenta os benefícios do CDI (por reduzir a mortalidade, levando a uma maior sobrevida e maior risco de arritmias) (7).



Figura 2 – Dispositivos utilizados na TRC. (CRT-D = *implantable cardiac resynchronization therapy defibrillator*; CRT-P = *implantable cardiac resynchronization therapy pacemaker*). Retirado de (62)

3.2. Cardio-Desfibrilhador implantável (CDI)

Os CDIs são eficazes na prevenção de bradicardia e na correção de arritmias ventriculares potencialmente fatais (7,8).

Estes dispositivos são recomendados, como forma de prevenção secundária, em todos os doentes que sobreviveram a um episódio, quase fatal, de paragem cardíaca, ou que sofreram uma taquicardia ventricular com sintomatologia grave (7,8,15). Existem ainda recomendações para a utilização de CDI, como prevenção primária, em pacientes com IC de classe NYHA II/III, $FE \leq 35\%$ apesar de terapêutica farmacológica otimizada (7,8,15).

A decisão de implantação do CDI deve ter em conta: o ponto de vista do doente e a sua qualidade de vida, a FE (benefícios na sobrevivência são incertos, quando $FE > 35\%$) e a ausência de outras doenças que possam levar à morte no próximo ano (7,15).

Os CDIs não são recomendados em pacientes com IC de classe NYHA IV, com sintomatologia grave, idade >70 anos, que não sejam candidatos a TRC, implantação de LVAD ou transplante cardíaco, uma vez que estas pessoas tem uma esperança de vida muito limitada (6,7). Também não são recomendados nos 40 dias que sucedem um EAM, uma vez que a redução da probabilidade de morte súbita é balanceada pelo aumento da probabilidade de morte por IC (8,58).

Se o gerador do CDI chegar ao fim da sua vida ou necessitar de ser retirado, não deve ser automaticamente substituído. Os pacientes devem ser cuidadosamente avaliados por um cardiologista experiente antes de realizar a substituição, uma vez que os objetivos terapêuticos podem ter mudado, ou existir alterações nos riscos de arritmia e morte (7,8).



Figura 3 – Exemplo de CDI (ICD = *Implantable cardioverter defibrillator*). Retirado de (63)

3.3. Left Ventricular Assist Devices (LVADs)

Apesar de terapêutica farmacológica otimizada e de TRC, muitos doentes evoluem para IC de grau IV refratária (definida como tendo sintomas em repouso ou ao mínimo esforço, incluindo fadiga profunda, incapacidade de realizar as atividades da vida diária, necessidade de repetidos e/ou prolongados internamentos para gestão da IC, ou evidência de *shock* cardiogênico refratário). Nestes casos a melhor opção de tratamento é o transplante cardíaco, no entanto existe um número muito reduzido de doadores de órgãos (só 3742 transplantes cardíacos foram registados a nível mundial em 2009) e muitos pacientes são maus candidatos para transplante (59).

Historicamente, os LVADs eram usados durante curtos períodos de tempo, para garantir a sobrevivência dos pacientes até um dador de órgão se tornar disponível, chama-se a este procedimento “*bridge therapy*” (6,59,64). No entanto, estudos em 2001 vieram demonstrar melhorias na sobrevivência em pacientes ilegíveis para transplante, tratados com LVAD, quando comparado com tratamento farmacológico otimizado. Por isso, tem-se registado um aumento do número de pacientes que recebe um LVAD como forma de tratamento permanente, a isto deu-se o nome de “*destination therapy*” (6,59,64).

Ao longo da última década, a maioria dos pacientes tratados com um LVAD implantável, recebiam ou uma bomba centrífuga (como a *HeartWare HVAD*), ou uma bomba de fluxo axial (como a *HeartMate II*). Recentemente, uma nova geração de bombas centrífugas com levitação magnética foi aprovada e está agora disponível na Europa (64).

Independentemente do *design*, estes dispositivos aliviam o coração, bombeando o sangue do VE para a aorta ascendente (64). Os LVADs contemporâneos são carregados eletricamente através de uma linha percutânea ligada a um pequeno computador (comando) e a uma fonte de energia externa, e ambas as baterias são substituídas a cada 4-12 horas, dependendo do modelo e fonte de energia do dispositivo (59,64). A bomba é capaz de gerar um fluxo de até 10L/min, e uma vez que é um fluxo contínuo, a maioria dos pacientes não apresentam pulso periférico detetável (64).

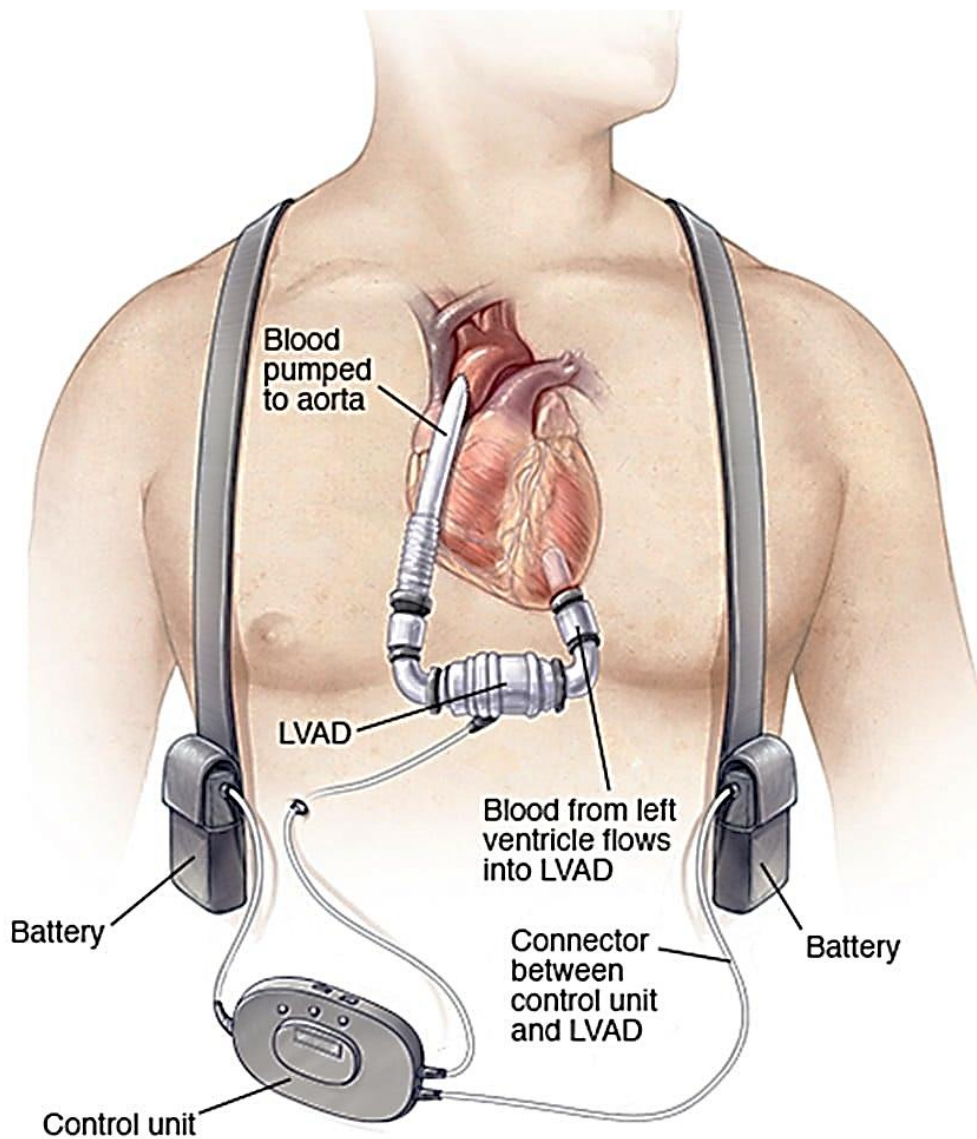


Figura 4 – *Left ventricular assist device* (LVAD) e os seus componentes. Retirado de (65)

3.4. Modulação da Contratilidade Cardíaca (MCC)

A MCC é semelhante à TRC na forma como é implantada, mas envolve uma estimulação elétrica bifásica de alta voltagem no VD durante o período refratário absoluto, levando a um aumento da contratilidade global, sem produzir contrações extrassístole (7,66). Isto, por sua vez, leva a um aumento sustentado da qualidade de vida, da tolerância ao exercício e a uma diminuição da sintomatologia da IC (7,66).

O procedimento de implantação é preferencialmente realizado sob sedação moderada, num bloco operatório esterilizado com apoio de fluoroscopia (66). Em muitos pacientes, um CDI já se encontra presente na área pré-peitoral esquerda, logo a maioria dos implantes será realizado através de uma via de acesso do lado contralateral. Os dispositivos atuais necessitam da introdução de 3 cateteres, 2 são colocados no VD e o outro na aurícula direita (66).

Indicações para a utilização destes dispositivos incluem pacientes com IC FEr (NYHA II-III) com um complexo QRS de duração normal ou ligeiramente prolongado; ocupando assim um lugar importante na terapêutica de 2/3 dos doentes com IC que não possuem os critérios necessários para iniciar TRC (7,66). No entanto, os efeitos da MCC na morbidade e mortalidade ainda não foram estabelecidos (7).

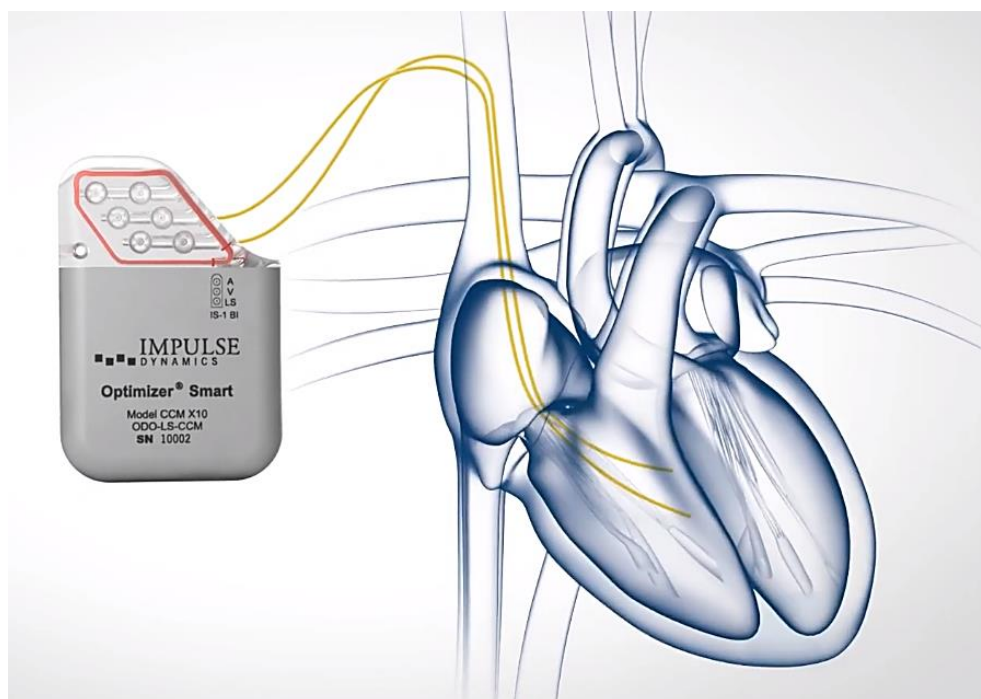


Figura 5 – Dispositivo utilizado na terapia de MCC (CCM = Cardiac contractility modulation). Retirado de (67)

Conclusão

A insuficiência cardíaca é definida como “um síndrome clínico complexo que resulta de uma alteração funcional e/ou estrutural do enchimento ou ejeção ventricular”.

Com uma prevalência de cerca de 26 milhões em todo o mundo (1-2% da população). Continua a ser a principal causa de morbimortalidade cardiovascular e mais de 50% dos doentes morrem cinco anos após o seu diagnóstico. Adicionalmente, as mais recentes projeções indicam que a prevalência de IC aumentará em 25% até 2030.

Perante esta realidade, torna-se cada vez mais importante, saber qual a melhor forma de tratar a grande variedade de doentes afetados com esta patologia, assim como saber gerir a sua sintomatologia e comorbilidades associadas. Para isso, é fundamental saber quais as opções terapêuticas disponíveis, sejam elas descobertas recentes ou antigas, fármacos ou dispositivos intracardíacos.

A terapêutica farmacológica centrada no bloqueio neuro-hormonal, com a associação de um IECA/ARA, β -Bloqueante, e antagonista dos mineralocorticóides continua a ser um pilar no tratamento da IC FEr. No entanto, outros fármacos mais recentes como o Sacubitril/Valsartan e os inibidores da SGLT-2 têm vindo a demonstrar ser uma boa opção no combate à IC.

É também muito importante saber avaliar e acompanhar a evolução clínica dos doentes, fazendo os ajustes devidamente necessários na terapêutica instituída. Com base nas contraindicações, alterações da FE, FC, PA, volémia e resposta à terapêutica inicial, fármacos como o Levosimendan, Ivabradina, Digoxina e os Diuréticos, podem e devem ser implementados para melhor gerir a IC, reduzindo assim a mortalidade e o número de internamentos.

Quando a terapêutica farmacológica falha ou torna-se necessário implementar medidas de prevenção para lidar com os vários eventos CV, é necessário olhar para outras opções como os dispositivos intracardíacos.

Apesar dos avanços na terapêutica e na prevenção na IC FEr, o tratamento da IC FEp continua a ser meramente sintomático, sem nenhum avanço nas últimas décadas. É crucial prosseguir com a investigação nesta área e continuar a procurar formas eficazes de tratamento desta vertente da IC.

Bibliografia

1. Hajouli S, Ludhwani D. Heart Failure And Ejection Fraction [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Feb 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31971755>
2. Fernandes SL, Carvalho RR, Santos LG, Sá FM, Ruivo C, Mendes SL, et al. Pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction: State of the art and prospects for the future. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):120–9.
3. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368–78.
4. Chaudhry SP, Stewart GC. New pharmacological and technological management strategies in heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:111–21.
5. Fonseca C, Brito D, Cernadas R, Ferreira J, Franco F, Rodrigues T, et al. For the improvement of Heart Failure treatment in Portugal - Consensus statement. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(1):1–8.
6. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. *ESC Hear Fail.* 2019;6(6):1105–27.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200m.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):240–327.
9. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574–85.
10. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):782–93.
11. Greenberg BH. Heart failure epidemic. *Curr Cardiol Rep.* 2002;4(3):185.
12. Chavey WE, Hogikyan R V., van Harrison R, Nicklas JM. Heart failure due to reduced ejection fraction: Medical management. *Am Fam Physician.* 2017;95(1):13–

- 20.
13. Braunwald E. Heart failure. *JACC Hear Fail.* 2013;1(1):1–20.
 14. Scorcu G, Pilleri A. Treatment of heart failure in the elderly: Which drugs are essential and which should be avoided. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2018;88(2):1–4.
 15. Edelmann F, Knosalla C, Mörike K, Muth C, Prien P, Störk S. Chronische Herzinsuffizienz. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(8):124–30.
 16. Mishra S. Upscaling cardiac assist devices in decompensated heart failure: Choice of device and its timing. *Indian Heart J.* 2016;68(ii):S1–4.
 17. Figure: Princípio de Frank-Starling - Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. [cited 2021 Apr 11]. Available from: https://www.msmanuals.com/pt/profissional/multimedia/figure/cvs_frank_starling_principle_pt
 18. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. *Clin Sci.* 2016;130(2):57–77.
 19. Falls R, Seman M, Braat S, Sortino J, Allen JD, Neil CJ. Inorganic nitrate as a treatment for acute heart failure: A protocol for a single center, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot and feasibility study. *J Transl Med.* 2017;15(1):1–9.
 20. Sánchez M, Pineda S. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(6):570–5.
 21. Paulus WJ, van Ballegoij JJM. Treatment of Heart Failure With Normal Ejection Fraction. An Inconvenient Truth! *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(6):526–37.
 22. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Hear Lung Transplant.* 2002;21(2):189–203.
 23. Katbeh A, Van Camp G, Barbato E, Galderisi M, Trimarco B, Bartunek J, et al. Cardiac Resynchronization Therapy Optimization: A Comprehensive Approach. *Cardiol.* 2019;142(2):116–27.
 24. Martins H, Pedro N, Castellano M, Monteiro P, Moura JJ, Providência LA. Síndrome cardio-renal: Os desafios no tratamento da insuficiência cardíaca. *Acta Med Port.* 2011;24(2):285–92.

25. Aronow WS. Treatment of heart failure in older persons: Dilemmas with coexisting conditions: Diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Hear Fail.* 2003;9(3):142–7.
26. Silva-Cardoso J, Brás D, Canário-Almeida F, Andrade A, Oliveira L, Pádua F, et al. Neurohormonal modulation: The new paradigm of pharmacological treatment of heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(3):175–85.
27. Schrotten NF, Gaillard CAJM, Van Veldhuisen DJ, Szymanski MK, Hillege HL, De Boer RA. New roles for renin and prorenin in heart failure and cardiorenal crosstalk. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):191–201.
28. Gotsman I, Rubonivich S, Azaz-Livshits T. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure: An observational study of treatment rates and clinical outcome. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(3):214–8.
29. Cohn J, Tognoni G. A randomised trial of the Angiotensin-receptor blocker Valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667–75.
30. Patel K, Fonarow G, Kitzman D, Aban I, Love T, Allman R, et al. Aldosterone Antagonists and Outcomes in Real-World Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail.* 2014;1–16.
31. Tamargo J, López-Sendón J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(5):447–64.
32. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1169–86.
33. Nägele H, Bohlmann M, Eck U, Petersen B, Rödiger W. Combination therapy with carvedilol and amiodarone in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2000;2(1):71–9.
34. Clark AL, Coats AJS, Krum H, Katus HA, Mohacsi P, Salekin D, et al. Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(4):549–56.
35. Beltrami M, Fumagalli C. Heart failure with preserved ejection fraction in elderly. From pathophysiology to treatment: An unresolved problem. *Monaldi Arch Chest*

- Dis. 2019;89(2):11–4.
36. Paper S. Combined Nephilysin and Renin-Angiotensin System Inhibition for the Treatment of Heart Failure. 2015;2(6):0–7.
 37. Li N, Wang JA. Brain natriuretic peptide and optimal management of heart failure. *J Zhejiang Univ Sci.* 2005;6 B(9):877–84.
 38. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: Rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):1062–73.
 39. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):333–40.
 40. Fonseca C, Brito D, Ferreira J, Franco F, Morais J, Silva J. Sacubitril / valsartan : A practical guide. *Rev Port Cardiol.* 2019;1–5.
 41. Douglas L. Mann, MD,^a Stephen J. Greene, MD,^{b,c} Michael M. Givertz M. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail.* 2020;8(10):789–99.
 42. Nanayakkara S, Kaye DM. Targets for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(2):228–37.
 43. Al-Mohammad A. Hydralazine and nitrates in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Hear Fail.* 2019;6(4):878–83.
 44. Tariq S, Aronow WS. Use of inotropic agents in treatment of systolic heart failure. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):29060–8.
 45. Bouchez S, Fedele F, Giannakoulas G, Gustafsson F, Harjola VP, Karason K, et al. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: an Expert Perspective on Posology and Therapeutic Application. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2018;32(6):617–24.
 46. Ribeiro RA, Rohde LEP, Polanczyk CA. Levosimendan na insuficiência cardíaca descompensada: Revisão sistemática e metanálise. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(2):230–7.
 47. Nagy L, Pollesello P, Papp Z. Inotropes and inodilators for acute heart failure: Sarcomere active drugs in focus. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(3):199–208.
 48. Pollesello P, Ben Gal T, Bettex D, Cerny V, Comin-Colet J, Eremenko AA, et al.

- Short-Term Therapies for Treatment of Acute and Advanced Heart Failure—Why so Few Drugs Available in Clinical Use, Why Even Fewer in the Pipeline? *J Clin Med.* 2019;8(11):1834.
49. Santos-Ferreira D, Gonçalves-Teixeira P, Fontes-Carvalho R. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure and Type-2 Diabetes: Hitting Two Birds with One Stone? *Cardiol.* 2020;145(5):311–20.
 50. Nakagawa Y, Kuwahara K. Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients. *J Cardiol.* 2020;76(2):123–31.
 51. Von Lewinski D, Kolesnik E, Wallner M, Resl M, Sourij H. New Antihyperglycemic Drugs and Heart Failure: Synopsis of Basic and Clinical Data. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
 52. Oyama JI, Node K. Incretin therapy and heart failure. *Circ J.* 2014;78(4):819–24.
 53. Sharma A, Cooper LB, Fiuzat M, Mentz RJ, Ferreira JP, Butler J, et al. Antihyperglycemic Therapies to Treat Patients With Heart Failure and Diabetes Mellitus. *JACC Hear Fail.* 2018;6(10):813–22.
 54. Monteiro P, Aguiar C, Matos P, Silva-nunes J, Birne R, Branco P, et al. Efeito da empagliflozina para além do controlo glicémico: benefício cardiovascular em doentes com DMT2 e doença cardiovascular estabelecida. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(10):721–35.
 55. De Bruyne LKM. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. *Postgrad Med J.* 2003;79(931):268–71.
 56. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4).
 57. Reyes A. Diuretics in the treatment of patients who present congestive heart failure and hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002;16(1):104–13.
 58. Gierula J, Kearney MT, Witte KK. Devices in heart failure; Diagnosis, detection and disease modification. *Br Med Bull.* 2018;125(1):91–102.
 59. Abraham W, Smith S. Devices in the management of advanced, chronic heart failure William. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(2):98–110.
 60. Smith SA, Abraham WT. Device Therapy in Advanced Heart Failure: What to Put In and What to Turn Off: Remote Telemonitoring and Implantable Hemodynamic Devices for Advanced Heart Failure Monitoring in the Ambulatory Setting and the Evolving Role of Cardiac Resynchronization The. *Congest Hear Fail.*

2011;17(5):220–6.

61. Hsich EM. Sex Differences in Advanced Heart Failure Therapies. *Circulation*. 2019;139(8):1080–93.
62. Medtronic Receives CE Mark for its Next Generation Cardiac Resynchronization Therapy-Pacemakers | Medical Design and Outsourcing [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://www.medicaldesignandoutsourcing.com/medtronic-receives-ce-mark-for-its-next-generation-cardiac-resynchronization-therapy-pacemakers/>
63. CDI - Evera - Medtronic - automático [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://www.medicalexpo.com/pt/prod/medtronic/product-70691-791471.html>
64. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(5):595–602.
65. Left ventricular assist device (LVAD) - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/ventricular-assist-device/multimedia/left-ventricular-assist-device/img-20006714>
66. Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(6):645–60.
67. First Cardiac Contractility Modulation Device Approved by FDA | Medgadget [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://www.medgadget.com/2019/03/first-cardiac-contractility-modulation-device-approved-by-fda.html>