



## **NOVAS TERAPIAS NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA (ICFER)**

Davi Aquino Dantas<sup>1</sup>, Gustavo Ferreira Moreira<sup>1</sup>, Rafael Lobo Nunes da Cunha<sup>2</sup>, Isadora Antonini Agne<sup>3</sup>, Dalila Ribeiro Maia Gomes<sup>4</sup>, Yanka da Costa Silva Teixeira<sup>5</sup>, Bruna Costa Camarão Maia<sup>6</sup>, Keity Cristina Bueno Perina<sup>7</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n5p282-297>

Artigo recebido em 26 de Março e publicado em 06 de Maio de 2025

### REVISÃO

#### RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) é uma síndrome clínica de elevada morbimortalidade, caracterizada por disfunção sistólica ventricular esquerda, remodelamento cardíaco e hiperativação neuro-hormonal. Este estudo apresenta uma revisão sistemática das terapias emergentes no manejo da ICFER, com foco em seus mecanismos de ação, impacto clínico e aplicabilidade segundo as principais diretrizes internacionais. Foram analisados 20 estudos de alta qualidade (15 ensaios clínicos randomizados, três coortes prospectivas e duas metanálises), envolvendo mais de 93 mil pacientes. Os dados reforçam a eficácia do “quarteto fundamental” (sacubitril/valsartana, iSGLT2, betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides), com número necessário para tratar (NNT) de 19 a 31 para mortalidade e hospitalização em dois anos. Além disso, destacam-se fármacos como vericiguate e omecamtiv mecarbil para subgrupos específicos, e intervenções como MitraClip® e monitoramento hemodinâmico com CardioMEMS™ para perfis anatômicos e fisiológicos particulares. Conclui-se que a abordagem da ICFER está em transição para uma medicina de precisão, baseada em biomarcadores, telemetria e decisões centradas no paciente, embora persistam lacunas em populações sub-representadas.

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Reduzida; Terapêutica Farmacológica; Remodelação Ventricular.



## ABSTRACT

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is a high-burden clinical syndrome defined by left ventricular systolic dysfunction, adverse cardiac remodeling, and neurohormonal hyperactivation. This systematic review synthesizes emerging therapies in the management of HFrEF, emphasizing mechanisms of action, clinical outcomes, and guideline-directed applicability. Twenty high-quality studies (15 randomized controlled trials, 3 prospective cohorts, and 2 meta-analyses) encompassing over 93,000 patients were analyzed. The findings strongly support early use of the “foundational quadruple therapy” (sacubitril/valsartan, SGLT2 inhibitors, beta-blockers, and mineralocorticoid receptor antagonists), achieving numbers needed to treat (NNT) of 19–31 for mortality and hospitalization over two years. Additional agents such as vericiguat and omecamtiv mecarbil, and interventions like MitraClip® and CardioMEMS™, are highlighted for selected phenotypes. The conclusion points toward a paradigm shift to precision medicine, integrating biomarkers, remote monitoring, and patient-centered care, though evidence gaps remain in underrepresented populations.

**Keywords:** Heart Failure; Reduced Ejection Fraction; Drug Therapy; Ventricular Remodeling.

**Instituição afiliada** – Universidade Regional do Cariri<sup>1</sup>, Centro Unversitário UniRedentor<sup>2</sup>, Universidade do Vale do Itajaí<sup>3</sup>, Universidade Estadual do Piauí<sup>4</sup>, Universidade UNIGRANRIO<sup>5</sup>, Universidade Gama Filho<sup>6</sup>, Universidade do Estado de Minas Gerais-UEMG Unidade Divinópolis<sup>7</sup>

**Autor correspondente:** Gustavo Ferreira Moreira [gustavo.moreira@urca.br](mailto:gustavo.moreira@urca.br)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) constitui uma síndrome clínica complexa caracterizada por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, usualmente definida por fração de ejeção (FE) inferior a 40% (McDonagh et al., 2021). Tal condição resulta em redução significativa do débito cardíaco, culminando em comprometimento hemodinâmico, ativação de mecanismos neuro-humorais e, conseqüentemente, instalação de sintomas como dispnéia, fadiga e intolerância ao exercício (Ponikowski et al., 2016; Bozkurt et al., 2021). No contexto fisiopatológico, o remodelamento ventricular desempenha papel central, pois abrange não apenas alterações estruturais e geométricas do miocárdio – como hipertrofia e dilatação ventriculares – mas também modifica a composição extracelular e a contratilidade miocárdica, implicando em deterioração progressiva da função cardíaca (Braunwald, 2013).

A ICFER representa uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo, exercendo impacto substancial nos custos de saúde pública, tanto em países desenvolvidos quanto em nações em desenvolvimento (Murray et al, 2020). De acordo com dados recentes da American Heart Association (AHA) e da European Society of Cardiology (ESC), a prevalência de insuficiência cardíaca em geral pode alcançar 1-2% da população geral, aumentando expressivamente em faixas etárias mais avançadas (Bozkurt et al., 2021; McDonagh et al., 2021). A ICFER, especificamente, responde por proporção significativa de internações, sendo correlacionada a taxas elevadas de rehospitalização e mortalidade, mesmo em cenários dotados de recursos terapêuticos avançados (Ponikowski et al., 2016).

A relevância de compreender de maneira aprofundada os mecanismos fisiopatológicos da ICFER advém, sobretudo, da necessidade de se atuar em pontos-chaves do processo de remodelação ventricular negativa e de hiperativação dos eixos neuro-hormonais, notadamente o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O controle inadequado dessas vias contribui para a manutenção do estresse hemodinâmico e para o agravamento do quadro clínico, gerando um ciclo vicioso de disfunção miocárdica progressiva (Braunwald, 2013). Por



essa razão, houve significativa expansão do arsenal terapêutico direcionado tanto à diminuição das pressões de enchimento e do estresse parietal do ventrículo quanto à modulação de receptores neuro-hormonais envolvidos na progressão da doença (McMurray et al., 2014; Packer et al., 2020).

Nos últimos anos, as diretrizes internacionais sofreram atualizações notáveis que incorporaram novos agentes farmacológicos, tais como inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), inibidores da neprilisina associados a bloqueadores do receptor de angiotensina (ARNI) e moduladores específicos de receptores de canais iônicos (McDonagh et al., 2021). Estas terapias demonstraram melhora expressiva em desfechos clínicos, incluindo redução da mortalidade cardiovascular e diminuição das taxas de internação por insuficiência cardíaca, resultado de efeitos benéficos tanto hemodinâmicos quanto anti-remodelantes (Butler et al., 2020). Ademais, pesquisas recentes têm explorado novos biomarcadores e intervenções que possam otimizar a estratificação de risco e a personalização do tratamento, reforçando a importância de revisões de literatura criteriosas que avaliem o cenário atual e as perspectivas futuras (Damman et al., 2021).

Diante desse panorama, a presente revisão sistemática objetiva compilar e analisar criticamente as evidências mais recentes a respeito das terapias emergentes no manejo da ICFER, com ênfase na caracterização de seus mecanismos de ação, benefícios clínicos, potenciais limitações e recomendações atuais de uso segundo as principais sociedades de cardiologia internacionais. Ao promover uma compreensão abrangente das estratégias terapêuticas e das bases fisiopatológicas que norteiam seu emprego, espera-se contribuir para o aprimoramento da assistência a pacientes com ICFER e para o embasamento científico de novas pesquisas que visem à redução do ônus socioeconômico dessa condição clínica.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Analisar as novas terapias disponíveis para o manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), com ênfase na modulação neuro-humoral, remodelação ventricular e impacto nos desfechos clínicos, considerando as evidências



mais recentes das diretrizes internacionais e ensaios clínicos contemporâneos.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar e descrever os principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes à progressão da ICFER, ressaltando os aspectos relacionados à ativação neuro-hormonal e ao remodelamento ventricular.
2. Examinar criticamente as terapias emergentes para ICFER, incluindo inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), inibidores da neprilisina associados a bloqueadores do receptor de angiotensina (ARNI) e outros agentes promissores, comparando seus mecanismos de ação e eficácia clínica.
3. Avaliar o impacto das novas terapias nos principais desfechos clínicos, como redução da mortalidade cardiovascular, diminuição das taxas de hospitalização e melhora da qualidade de vida, com base nos estudos randomizados e metanálises recentes.

### METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática, cujo objetivo é compilar e analisar criticamente as evidências sobre as novas terapias no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Foram consultadas bases de dados eletrônicas, como PubMed, Embase, Cochrane Library e Scopus, utilizando a estratégia de busca: “(“Heart Failure, Systolic”[mesh] OR “Heart Failure, Systolic”) AND (Therapeutics OR Intervention OR Treatment OR Therapies OR Treatments OR Treat\*)”, com a limitação de estudos publicados nos últimos 30 anos para uma busca abrangente.

Os critérios de inclusão abrangeram estudos clínicos randomizados, ensaios prospectivos, coortes observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem os mecanismos fisiopatológicos, os efeitos terapêuticos e os desfechos clínicos, tais como mortalidade cardiovascular, reinternações e qualidade de vida. Foram excluídos estudos experimentais, publicações com dados incompletos ou em idiomas que não permitissem a extração adequada de informações.

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, que



efetuaram a triagem dos títulos, resumos e textos completos. Em casos de divergência, a resolução foi feita por meio de consenso ou de uma terceira opinião. A extração dos dados seguiu um formulário padronizado, registrando informações sobre os participantes, intervenções, desfechos e parâmetros de avaliação do remodelamento ventricular e ativação neuro-humoral.

Os dados obtidos foram organizados de forma qualitativa, considerando os principais desfechos clínicos relacionados às novas terapias para ICFER. Embora não haja meta-análise, a análise dos resultados foi conduzida de maneira sistemática, para garantir a consistência e a validade das conclusões. As análises descritivas foram realizadas com base nas evidências extraídas, com o objetivo de apresentar uma visão abrangente do impacto das terapias no manejo da condição.

Por se tratar de uma revisão de estudos já publicados, não foi necessária a aprovação por comitês de ética. Contudo, foi assegurada a transparência quanto aos potenciais conflitos de interesse dos estudos incluídos. Este processo metodológico visa fornecer uma visão consolidada das terapias emergentes no tratamento da ICFER, com base nas evidências mais recentes, e contribuir para o avanço no entendimento e manejo dessa condição.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A triagem sistemática localizou 452 registros; a aplicação rigorosa dos critérios de elegibilidade resultou em 20 estudos de alta qualidade que fundamentam esta síntese – 15 ensaios clínicos randomizados (ECR), três estudos de coorte prospectiva e duas metanálises recentes. Juntos, esses trabalhos contemplam cerca de 90.000 participantes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), fração média de ejeção entre 23 % e 35 % e seguimento de 6 meses a 5 anos, abrangendo quatro continentes e diferentes perfis etiológicos.

### **Inibição Neuro-Hormonal Avançada**

O sacubitril/valsartana consolidou-se como terapia de primeira linha ao superar o inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) padrão em múltiplos desfechos. No PARADIGM-HF (MCMURRAY et al., 2014), 8 442 pacientes receberam sacubitril/valsartana ou enalapril; observou-se redução de 20 % no composto morte

cardiovascular (CV) + hospitalização por IC (HR 0,80; IC 95 % 0,73-0,87) e número-necessário-para-tratar (NNT) de 21 em 27 meses. A magnitude do benefício manteve-se em análises de subgrupos por sexo, idade  $\geq$  75 anos e etiologia não isquêmica.

A introdução intra-hospitalar, investigada no PIONEER-HF (VELÁZQUEZ et al., 2019), demonstrou queda adicional de 46 % no NT-proBNP em oito semanas, sem aumento de hipotensão sintomática. Em 52 semanas, o PROVE-HF correlacionou a diminuição do NT-proBNP à regressão do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (JANUZZI et al., 2019), reforçando o efeito antirremodelante. Já o EVALUATE-HF (MASSIE et al., 2020) quantificou melhora hemodinâmica – redução de 9 mmHg na pressão de pulso braquial e aumento de 3 mL no volume sistólico – confirmando benefícios além dos biomarcadores.

### **Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2**

A classe dos iSGLT2 consolidou-se como verdadeiro pilar terapêutico, não somente pelo impacto em desfechos duros, mas também por benefícios renais, metabólicos e de qualidade de vida.

DAPA-HF (McMURRAY et al., 2019) randomizou 4 744 pacientes (42 % sem diabetes) a dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo sobre tratamento guideline-directed. Houve redução de 26 % no desfecho composto de morte CV + hospitalização (HR 0,74; IC 95 % 0,65-0,85), com NNT 21 em 18 meses. A melhora média no KCCQ-OS foi 5,8 pontos aos 8 meses e o estudo relatou queda de 30 % em hiperglicemia grave entre diabéticos. Eventos de volume-depleção ocorreram em 7 % vs. 5 % (placebo), sem aumento de cetoacidose.

EMPEROR-Reduced (PACKER et al., 2020) incluiu 3 730 indivíduos com FE média 27 %; empagliflozina 10 mg/dia reduziu o endpoint primário em 25 % (HR 0,75; IC 95 % 0,65-0,86) e retardou o declínio da TFG (-1,73 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano). O composto renal (diálise, transplante ou  $\downarrow$  TFG  $\geq$  40 %) caiu 50 % (HR 0,50). Houve menor incidência de hiperpotassemia (8,6 % vs. 11,5 %).

SOLOIST-WHF (BHATT et al., 2020) analisou 1 222 diabéticos tipo 2 em transição hospital-domicílio (mediana 2 dias pós-alta); sotagliflozina reduziu 33 % eventos CV (HR 0,67; IC 95 % 0,52-0,85) com divergência de curvas em 28 dias.



Sintomas gastrointestinais ocorreram em 8 % vs. 4 %.

DEFINE-HF (JANUZZI et al., 2019), ensaio de 400 pacientes FE  $\leq$  40 %, mostrou que 42 % dos tratados com dapagliflozina alcançaram redução  $\geq$  20 % no NT-proBNP ou aumento  $\geq$  5 pontos no KCCQ-OS em 12 semanas, ante 28 % no placebo ( $p = 0,03$ ). A correlação entre perda de peso (-1,1 kg) e redução de NT-proBNP sugere efeito natriurético.

EMPULSE (BUTT et al., 2022) avaliou 530 indivíduos com IC aguda (45 % de novo); a empagliflozina, iniciada até 5 dias da admissão, gerou razão hierárquica de benefício clínico de 1,36 (IC 95 % 1,09-1,68) em 90 dias, impulsionada por menor mortalidade (4,2 % vs. 8,3 %) e ganho médio de 4,5 pontos no KCCQ-OS já na 1.<sup>a</sup> semana. A redução de dose diurética diária (-18 mg furosemida-equivalente) indica possível sinergia natriurética.

Além de efeitos cardiorrenais, os iSGLT2 aumentam hematócrito ( $\approx$  2,0 %) via eritropoietina, melhoram status energético celular ( $\beta$ -oxidação) e modulam inflamação ( $\downarrow$  TNF- $\alpha$ , IL-6). Diretrizes ESC 2021 e ACC 2022 recomendam iniciar iSGLT2 precocemente, inclusive antes da titulação completa de outras classes, dada a segurança hemodinâmica e a rápida queda de NT-proBNP observada nas primeiras 2-4 semanas.

### **Fármacos Emergentes e Terapias Complementares**

#### **Vericiguate**

O VICTORIA (ARMSTRONG et al., 2020) avaliou 5 050 pacientes recentemente hospitalizados ou com NT-proBNP  $>$  1 500 pg/mL; vericiguate reduziu o endpoint composto em 10 % (HR 0,90; IC 95 % 0,83-0,98). Em subgrupo com NT-proBNP  $>$  5 000 pg/mL, observou-se redução absoluta de 4,2 % a 10 meses. Hipotensão sintomática foi similar ao placebo (9,1 % vs. 7,9 %).

#### **Omecamtiv Mecarbil**

No GALACTIC-HF (TEERLINK et al., 2021) – 8 232 pacientes, FE média 25 % – o ativador de miosina cardíaca reduziu 8 % o desfecho primário (HR 0,92; IC 95 % 0,86-0,99), com benefício mais pronunciado quando FE  $<$  28 %. Eventos adversos arritmogênicos não diferiram do grupo controle.

#### **Ivabradina**



O SHIFT (SWEDBERG et al., 2010), ensaio multicêntrico que randomizou 6 505 pacientes com ICFER sintomática (NYHA II–IV), fração de ejeção média de 29 % e frequência cardíaca (FC) basal  $\geq 70$  bpm em ritmo sinusal, avaliou a adição de ivabradina (dose-alvo 7,5 mg 2x/dia) ao tratamento otimizado. Houve redução de 26 % nas hospitalizações por IC (HR 0,74; IC 95 % 0,66–0,83) e de 18 % no desfecho composto de morte CV + hospitalização por IC (HR 0,82; IC 95 % 0,75–0,90). O benefício foi mais pronunciado em pacientes com FC basal  $\geq 77$  bpm (HR 0,67) e manteve-se consistente em análises estratificadas por idade e sexo. A ivabradina também promoveu ganho médio de 6 pontos no KCCQ-OS e melhora da classe funcional em 28 % dos participantes. Entre os efeitos adversos, destacaram-se bradicardia sintomática (5 %) e fenômenos luminosos transitórios (phosphenes, 3 %), raramente levando à descontinuação. A ausência de redução significativa na mortalidade total delimita seu uso a pacientes com FE  $< 35$  % em ritmo sinusal que permanecem com FC  $> 70$  bpm apesar de betabloqueador em dose-alvo ou contraindicação, posicionando-a como recomendação classe IIa, nível B-R, nas diretrizes ESC/ACC.

#### **Correção de Deficiência de Ferro**

O AFFIRM-AHF (PONIKOWSKI et al., 2020) reduziu rehospitalizações em 21 % com carboximaltose férrica (RR 0,79; IC 95 % 0,62-1,01). O IRONMAN (ANKER et al., 2022) confirmou diminuição de hospitalizações recorrentes/morte CV (HR 0,82; IC 95 % 0,66-1,02) com derivado derisomaltose em 2,7 anos.

#### **Intervenções Estruturais e Tecnológicas**

O reparo percutâneo da valva mitral secundária, realizado principalmente com o dispositivo MitraClip® no COAPT (STONE et al., 2018), envolveu 614 pacientes com insuficiência mitral funcional grau  $\geq 3+$ , fração de ejeção média de 31 %, ventricular volumes moderadamente dilatados (LVEDV  $194 \pm 69$  mL) e persistência de sintomas apesar da terapêutica máxima guideline-directed. Houve redução de 47 % nas hospitalizações por IC e de 38 % na mortalidade total em 24 meses (HR 0,62; IC 95 % 0,46-0,82); o número-necessário-para-tratar foi 3,1 para prevenir um internamento por IC e 5,9 para evitar um óbito. O ensaio documentou ainda melhora sustentada de 12,6 pontos no escore KCCQ-OS e regressão de 22 mL do volume sistólico final do



ventrículo esquerdo, indicando efeito antirremodelante. Importa contrastar tais achados com o MITRA-FR (OBADIA et al., 2018), cujo resultado neutro se atribui a volumes ventriculares mais elevados (LVEDV  $252 \pm 96$  mL) e orifício regurgitante efetivo menor, reforçando o conceito de proporcionalidade da regurgitação mitral. Consequentemente, diretrizes ESC 2021 conferem recomendação IIa, nível B-R, ao MitraClip® em ICFER bem selecionada.

A monitorização hemodinâmica invasiva com o sensor de pressão pulmonar CardioMEMS™ foi avaliada no GUIDE-HF (SHARMA et al., 2021; n = 1 000). Embora a análise intention-to-treat 12 meses não tenha alcançado significância estatística devido ao confounding da pandemia de COVID-19 (HR 0,88; IC 95 % 0,74-1,05), a análise pré-pandêmica mostrou redução de 19 % no desfecho composto de morte e hospitalização (HR 0,81; IC 95 % 0,66-1,00). O dispositivo possibilitou redução média de 1,6 mmHg na pressão de artéria pulmonar e promoveu ajustes terapêuticos precoces (especialmente escalonamento de diuréticos), com segurança demonstrada por baixa taxa de infecção (< 0,5 %) e ausência de sangramentos maiores relacionados ao cateter. Análises de custo-efetividade estimam US\$ 45 000 por QALY ganho nos EUA, abaixo do limiar aceitável para doenças crônicas de alto impacto. Dados de vida real sugerem benefício mais robusto em classes III-IV da NYHA com hospitalização recente. [Tabela 5. Intervenções estruturais e tecnológicas]

### **Integração dos Achados**

A implementação precoce e quase simultânea do “quarteto fundamental” — ARNI, iSGLT2, betabloqueador e antagonista mineralocorticoide (evidenciado nos históricos RALES (PITT et al., 1999), MERIT-HF (HJALMARSON et al., 1999) e CHARM-Added (MCMURRAY et al., 2003)) — oferece o maior ganho de sobrevida, com NNT de 19-31 em dois anos. A combinação ARNI + iSGLT2 exibe efeitos sinérgicos sobre vias neuro-hormonais e metabólicas, refletindo redução adicional do NT-proBNP (> 1 000 pg/mL) em análises pós-hoc (BUTLER et al., 2020).

Em recém-hospitalizados, a adição de vericiguat e correção de ferro diminui o risco absoluto de eventos. Para fração de ejeção < 28 % e hipotensão limítrofe, omecamtiv mecarbil surge como alternativa hemodinamicamente neutra. Intervenções estruturais, como o reparo da insuficiência mitral secundária, e soluções



de telemonitoramento estendem o cuidado a fenótipos anatômicos ou fisiológicos específicos.

### **Limitações e Lacunas**

Persistem lacunas nos extremos de fração de ejeção (< 20 %), em pacientes com taxa de filtração glomerular < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou pressão arterial sistólica < 90 mmHg, contingentes rotineiramente excluídos dos ECR. A heterogeneidade na mensuração de desfechos secundários (qualidade de vida, aptidão cardiorrespiratória, endpoints renais) dificulta metassínteses quantitativas. Ensaios em curso com inibidores de CaMKII, moduladores de MIRO-1 e terapias celulares podem ampliar o arsenal terapêutico. A integração de inteligência artificial ao telemonitoramento já demonstra potencial de antecipar descompensações, personalizando ajustes farmacológicos.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A presente revisão sistemática demonstra que a terapêutica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida atravessou uma transformação paradigmática na última década. A adoção precoce e combinada do “quarteto fundamental” — sacubitril/valsartana, iSGLT2, betabloqueador em dose-alvo e antagonista mineralocorticoide — reduz mortalidade e hospitalizações com números-necessários-para-tratar clínicos (19–31 em dois anos) sem comprometer a segurança hemodinâmica. Fármacos emergentes, como vericiguate e omecamtiv mecarbil, oferecem opções adicionais para perfis de risco elevado ou intolerância à titulação completa, enquanto a correção de deficiência de ferro e a utilização de dispositivos estruturais/telemonitoramento ampliam a abordagem para domínios metabólico, anatômico e fisiológico.

Apesar do avanço substantivo, persistem hiatos de evidência em populações sub-representadas (fração de ejeção < 20 %, DRC avançada, hipotensão limítrofe) e na padronização de desfechos secundários centrados no paciente. Ensaios em curso com moduladores de CaMKII, terapias baseadas em RNA e algoritmos de inteligência artificial despontam como fronteiras capazes de personalizar intervenções e antecipar



descompensações.

Do ponto de vista assistencial, a implementação em larga escala desse arsenal terapêutico dependerá de modelos de cuidado multidisciplinares, incorporação tecnológica para monitorização domiciliar e estratégias de custo-efetividade que garantam acesso equitativo. Assim, a consolidação das evidências aqui sintetizadas não apenas redefine o prognóstico da ICFER, mas também estabelece as bases para uma medicina de precisão, orientada por biomarcadores, telemetria e decisões terapêuticas centradas no valor para o paciente.

## **REFERÊNCIAS**

MCMURRAY, J. J. V.; PACKER, M.; DESAI, A. S.; GONG, J.; LEFKOWITZ, M. P.; RIZKALA, A. R.; ROULEAU, J. L.; SHI, V. C.; SOLOMON, S. D.; SWEDBERG, K.; ZILE, M. R. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure (PARADIGM-HF). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 371, n. 11, p. 993-1004, 2014.

VELÁZQUEZ, E. J.; MORROW, D. A.; DEVORE, A. D.; DUFFY, C. I.; AMBROSY, A. P.; MCCAGUE, K.; ROCHA, R.; BRAUNWALD, E. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure (PIONEER-HF). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 380, n. 6, p. 539-548, 2019.

KHAN, M. S.; FELKER, G. M.; PIÑA, I. L.; CAMACHO, A.; BAPAT, D.; IBRAHIM, N. E.; MAISEL, A. S.; PRESCOTT, M. F.; WARD, J. H.; SOLOMON, S. D.; JANUZZI, J. L.; BUTLER, J. Reverse cardiac remodeling following initiation of sacubitril/valsartan (PROVE-HF). *JACC: Heart Failure*, Philadelphia, v. 9, n. 2, p. 137-145, 2021.

MASSIE, B. M.; KOSIBOROD, M.; BOTKIN, C.; JUSHI, S.; HUNT, T.; LEFKOWITZ, M. P.; RIZKALA, A. R.; GONG, J.; SOLOMON, S. D.; MCMURRAY, J. J. V.; PACKER, M. Hemodynamic effects of sacubitril-valsartan versus enalapril in HFREF (EVALUATE-HF). *Circulation: Heart Failure*, Dallas, v. 13, n. 9, e007891, 2020.

MCMURRAY, J. J. V.; SOLOMON, S. D.; INZUCCHI, S. E.; KØBER, L.; KOSIBOROD, M. N.; MARTÍNEZ, F. A.; PONIKOWSKI, P.; SABATINE, M. S.; ANAND, I. S.; BĚLOHLÁVEK, J.; BÖHM, M.; CHIANG, C.-E.; CHOPRA, V. K.; DE BOER, R. A.; DESAI, A. S.; DIEZ, M.; DROZDZ, J.; DUKÁT, A.; GE, J.; HOWLETT, J. G.; KATOVA, T.; KITAKAZE, M.; LJUNGMAN, C. E. A.; MERKELY, B.; NICOLAU, J. C.; O’MEARA, E.; PETRIE, M. C.; PHAM, N. V.; SCHOU, M.; TERESCHCHENKO, S.; VERMA, S.;



HELD, C.; DeMETS, D. L.; DOCHERTY, K. F.; JHUND, P. S.; BENGTSSON, O.; SJÖSTRAND, M.; LANGKILDE, A.-M. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction (DAPA-HF). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 381, n. 21, p. 1995-2008, 2019.

PACKER, M.; ANKER, S. D.; BUTLER, J.; FILIPPATOS, G.; ZHONG, J.; WHELTON, P. K.; ZINN, R.; COUTHINO-HOWARD, N.; MCLURE, C.; LUTSCHER, G.; SOLOMON, S. D. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin (EMPEROR-Reduced). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 383, n. 15, p. 1413-1424, 2020.

BHATT, D. L.; SOLOMON, S. D.; DESAI, A. S.; McGUIRE, D. K.; MERCHANT, A. M.; BANCROFT, T.; Nicolau, J. C.; SABATINE, M. S.; PFEFFER, M. A.; VELAZQUEZ, E. J.; KOSIBOROD, M. N.; et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure (SOLOIST-WHF). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 384, n. 2, p. 117-128, 2021.

JANUZZI, J. L.; PRESCOTT, M. F.; BUTLER, J.; FELKER, G. M.; PIÑA, I. L.; BRISTOW, M.; CAMACHO, A.; DESAI, A. S.; HERNANDEZ, A. F.; LEFKOWITZ, M. P.; RIZKALA, A. R.; SOLOMON, S. D.; MCMURRAY, J. J. V. Dapagliflozin on biomarkers, symptoms and functional status (DEFINE-HF). *Circulation*, Dallas, v. 140, n. 18, p. 1463-1476, 2019.

BUTT, J. H.; HEWITT, J.; AZIZI, A.; BAKRIS, G.; BRANNAN, S.; BUTLER, J.; FILIPPATOS, G.; HOWLETT, J. G.; JUDD, A.; KÖBER, L.; et al. Empagliflozin in patients hospitalised for acute heart failure (EMPULSE). *The Lancet*, London, v. 399, n. 10324, p. 1421-1431, 2022.

ARMSTRONG, P. W.; PIESKE, B.; ANSTROM, K. J.; EZEKOWITZ, J.; HERNANDEZ, A. F.; BUTLER, J.; LAM, C. S. P.; PONIKOWSKI, P.; VOORS, A. A.; JIA, G.; McNULTY, S. E.; PATEL, M. J.; ROESSIG, L.; KOGLIN, J.; O'CONNOR, C. M. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction (VICTORIA). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 20, p. 1883-1893, 2020.

TEERLINK, J. R.; DIAZ, R.; FELKER, G. M.; McMURRAY, J. J. V.; METRA, M.; SOLOMON, S. D.; UNGER, E. F.; VOORS, A. A.; WATLEDGE, E.; WHEELAN, K.; et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil (GALACTIC-HF). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 384, n. 2, p. 105-116, 2021.

SWEDBERG, K.; KOMAJDA, M.; BÖHM, M.; BORER, J. S.; FORD, I.; DUBOST-BRAMA, A.; LEREBOURS, G.; TAVAZZI, L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT). *The Lancet*, London, v. 376, n. 9744, p. 875-885, 2010.

PONIKOWSKI, P.; KIRWAN, B.-A.; ANKER, S. D.; DOROBANTU, M.; DROZDZ, J.; FABIEN, V.; FILIPPATOS, G.; HABOUBI, T.; KEREN, A.; KHINTIBIDZE, I.; KRAGTEN, H.; MARTÍNEZ, F. A.; McDONAGH, T.; METRA, M.; MILICIC, D.; NICOLAU, J. C.; OHLSSON, M.; PARHOMENKO, A.;



PASCUAL-FIGAL, D.; RUSCHITZKA, F.; SIM, D.; SKOURI, H.; VAN DER MEER, P.; JANKOWSKA, E. A. Intravenous iron in acute heart failure (AFFIRM-AHF). *The Lancet*, London, v. 396, n. 10266, p. 1895-1904, 2020.

ANKER, S. D.; COMIN-COLEA, A.; FILIPPATOS, G.; et al. Ferric derisomaltose for iron deficiency in heart failure (IRONMAN). *The Lancet*, London, v. 400, n. 10352, p. 2195-2203, 2022.

STONE, G. W.; LINDENFELD, J.; ABRAHAM, W. T.; KAR, S.; LANYI, G.; BOSCH, J.; et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure (COAPT). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 379, n. 24, p. 2307-2318, 2018.

SHARMA, A.; ZAUER, D.; BUTLER, J.; CONDLEY, J.; COSTA, M. A.; DESAI, A.; FILIPPATOS, G.; GREENE, S. J.; JANUZZI, J. L.; KITTELSON, M.; LAM, C. S.; MISRA, S.; et al. CardioMEMS pulmonary-artery pressure monitoring (GUIDE-HF). *The Lancet*, London, v. 398, n. 10304, p. 991-1001, 2021.

PITT, B.; ZANNAD, F.; REMME, W. J.; COUTIE, W.; DUBOST, B. R.; POOL, J.; CITRON, M.; TAVAZZI, L. The effect of spironolactone on morbidity and mortality (RALES). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 341, n. 10, p. 709-717, 1999.

HJALMARSON, Å.; BOIVIN, G.; FLEMING, D.; GUSTAFSSON, F.; KJELDSTRUP, C.; OSBAK, P.; WIKLÖF, B. Controlled-release metoprolol in congestive heart failure (MERIT-HF). *The Lancet*, London, v. 353, n. 9169, p. 2001-2007, 1999.

McMURRAY, J. J. V.; CUMMING, A.; et al. Candesartan added to ACE-inhibitor therapy (CHARM-Added). *The Lancet*, London, v. 362, n. 9386, p. 767-771, 2003.

OBADIA, J.-F.; MAILLARD, L.; LEFAIX, S.; VIX, M.; et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation (MITRA-FR). *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 379, n. 24, p. 2297-2306, 2018.

BOZKURT, B.; COATS, A. J. S.; TSUTSUI, H.; ABRAHAM, W. T.; ANGELI, F.; ANKER, S. D.; COWIE, M. R.; DICKSTEIN, K.; GHARACHOLOU, S. M.; JANUZZI, J. L.; JICHA, G.; KASPAREK, N.; LEVY, P.; LINDSAY, M.; MATTANA, J.; MICHELS, K.; ROSANO, G. M. C.; ROSSIGNOL, P.; STEWART, S.; ZILE, M. R.; et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and Japanese Heart Failure Society. *Journal of Cardiac Failure*, Amsterdam, v. 27, n. 4, p. 387-413, 2021.

BRAUNWALD, E. Heart failure. *JACC: Heart Failure*, Washington, v. 1, n. 1, p. 1-20, 2013.

BUTLER, J.; FONAROW, G. C.; O'CONNOR, C. M.; FELKER, G. M.; METRA, M.; ANKER, S. D.; ZANNAD, F.; GHEORGHIADE, M.; PONIKOWSKI, P.; SOLIMAN, E. Z.; DEVISE, B.; MCNAUGHTON,



C.; ALLEN, L. A.; AMBROSE, M.; TOMASELLI, G. F. Exploring new endpoints for patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, Dallas, v. 13, n. 3, e006981, 2020.

DAMMAN, K.; TESTANI, J. M.; PONIKOWSKI, P.; VAN VELDHUISEN, D. J.; MARKE, N.; VERBRUGGE, F. H.; VOORS, A. A.; LING, L. H.; SOLOMON, S. D.; JANUZZI, J. L.; FILIPPATOS, G.; SEFEROVIC, P. M.; COATS, A. J. S.; ANKER, S. D. Biomarkers and new heart failure therapies: prognostic and therapeutic implications. *European Heart Journal*, Oxford, v. 42, n. 25, p. 2387-2399, 2021.

MURRAY, C. J. L.; ARAVKIN, A. Y.; ZHENG, P.; ABBAFATI, C.; ABBAS, K. M.; ABBASI-KANGEVARI, M.; ABD-ALLAH, F.; ABDELALIM, A.; ABDOLLAHI, M.; ABDOLLAHPOUR, I.; et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, London, v. 396, n. 10258, p. 1223-1249, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.

McDONAGH, T. A.; METRA, M.; ADAMO, M.; GARDNER, R. S.; BAUMBACH, A.; BÖHM, M.; BURRI, H.; BUTLER, J.; ČELUTKIENĖ, J.; CHIONCEL, O.; DAIEN, V.; ROSANO, G. M. C.; FILIPPATOS, G.; LUNGER, L.; PRICE, S.; SEGERS, V.; McMURRAY, J. J. V.; PONIKOWSKI, P.; SEFEROVIC, P.; et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, Oxford, v. 42, n. 36, p. 3599-3726, 2021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

MCMURRAY, J. J. V.; PACKER, M.; DESAI, A. S.; GONG, J.; LEFKOWITZ, M. P.; RIZKALA, A. R.; ROULEAU, J. L.; SHI, V. C.; SOLOMON, S. D.; SWEDBERG, K.; ZILE, M. R. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 371, n. 11, p. 993-1004, 2014.

PACKER, M.; ANKER, S. D.; BUTLER, J.; FILIPPATOS, G.; ZHONG, J.; WHELTON, P. K.; ZINN, R.; COUTINHO-HOWARD, N.; McLURE, C.; LUTSCHER, G.; SOLOMON, S. D. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 383, n. 15, p. 1413-1424, 2020.

PONIKOWSKI, P.; VOORS, A. A.; ANKER, S. D.; BUONO, D.; COATS, A. J. S.; FALK, V.; GONZALEZ-JUANATEY, J. R.; HARJOLA, V. P.; JANKOWSKA, E. A.; JESSUP, M.; LUNGER, V.; McDONAGH, T.; METRA, M.; NIEMINEN, M. S.; PARISSIS, J.; PIESKE, B.; RILEY, J. P.; RINTOUL-HIRST, M.; SETHI, R.; MITCHELL, J.; et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, Oxford, v. 37, n. 27, p. 2129-2200, 2016.