

Tratamento farmacológico para insuficiência cardíaca sistólica crônica e as evidências disponíveis: uma revisão narrativa da literatura

Carolina Christianini Mizzaciⁱ, Rachel Rieiraⁱⁱ, Ana Luiza Cabrera Martimbiancoⁱⁱⁱ

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas teciduais. É uma doença que se manifesta na maioria da população de forma crônica, progressiva e tem causa multifatorial. Caracteriza-se por internações frequentes, elevada prevalência, alta taxa de mortalidade e alto custo socioeconômico. O diagnóstico precoce e o tratamento efetivo são fundamentais no prognóstico desta síndrome. O tratamento medicamentoso visa diminuir a progressão da doença, reduzir mortalidade e hospitalização, aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo:** Mapear as evidências sobre o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica do tipo sistólica ou com fração de ejeção reduzida. **Método:** Revisão narrativa da literatura de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. As seguintes bases de dados eletrônicas foram utilizadas: CENTRAL via Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, LILACS via BVS e Embase via Elsevier. Como descritores, foram utilizados: insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca sistólica, tratamento medicamentoso, revisão, ensaio clínico. **Resultados:** Foi encontrado um total de 10.241 estudos nas diferentes bases de dados. Destes, os mais relevantes foram incluídos nesta revisão e os dados encontrados foram apresentados de forma narrativa. **Conclusão:** Os dados disponíveis demonstraram que o pilar do tratamento medicamentoso capaz de mudar a história natural da insuficiência cardíaca crônica inclui os moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os bloqueadores dos receptores beta adrenérgicos. Para melhorar sintomas e reduzir hospitalização, estão os diuréticos, a digoxina e a ivabradina.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca sistólica, tratamento medicamentoso, revisão, ensaio clínico

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome resultante de uma lesão estrutural ou funcional do miocárdio. É caracterizada pela incapacidade do coração de propiciar suprimento adequado de sangue para atender às necessidades metabólicas tissulares. É, também, uma doença multisistêmica em

que está presente anormalidade da função cardíaca, muscular esquelética, renal e metabólica, associada a elevada estimulação do sistema nervoso simpático e a alterações neuro-humorais e inflamatórias.¹⁻⁴

A insuficiência cardíaca é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração e representa importante problema de saúde pública.⁵ O custo socioeconômico da síndrome é elevado e envolve dispêndio com medicamentos,

ⁱDoutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), médica do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

ⁱⁱDoutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), professora adjunta da Disciplina de Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

ⁱⁱⁱMestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Baseada em Evidências (Unifesp), assistente de pesquisa no Centro Cochrane do Brasil.

Endereço para correspondência:

Carolina Christianini Mizzaci

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 — Vila Mariana — São Paulo — CEP 04012-909

Cel. (11) 96620-9622 — E-mail: carolina.mizzaci@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 2 de março de 2016 — Última modificação: 6 de julho de 2016 — Aceite: 12 de setembro de 2016

internações repetidas, perda de produtividade, aposentadorias precoces, eventuais cirurgias e transplante cardíaco. A insuficiência cardíaca afeta 2% a 3% da população em muitos países industrializados.^{6,7} O número de casos de insuficiência cardíaca continuará a crescer em decorrência da convergência de tendências epidemiológicas, como envelhecimento da população e melhora da sobrevivência após infarto do miocárdio, e da crescente incidência de obesidade, diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica.^{8,9}

Nos Estados Unidos, mais de 650 mil novos casos de insuficiência cardíaca são diagnosticados anualmente e cerca de 5,1 milhões de pessoas têm insuficiência cardíaca clinicamente manifesta.¹⁰⁻¹² O custo total com essa síndrome excede US\$ 30 bilhões anualmente, mais da metade gastos com internações hospitalares.^{9,10} Os pacientes internados por insuficiência cardíaca são de alto risco para reinternações, com taxa de readmissão em um mês de até 25%.¹³ As projeções mostram que a prevalência da insuficiência cardíaca aumentará 46% de 2012 a 2030, resultando em mais de 8 milhões de pessoas com insuficiência cardíaca.^{9,14}

O retrato mais abrangente da situação no Brasil pode ser obtido por meio da análise dos registros do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Dados demonstram que, no ano de 2014, houve 224.290 internações por insuficiência cardíaca e 22.044 óbitos, gerando gastos com serviços hospitalares de R\$ 315.465.131,25.¹⁵ As projeções indicam que, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos, aproximadamente 30 milhões de pessoas, 15% da população total. Isso deve resultar em aumento dos casos de insuficiência cardíaca e dos gastos com essa síndrome.¹⁶

O manejo otimizado da insuficiência cardíaca sistólica inclui combinação de terapias que influenciam favoravelmente no remodelamento miocárdico, por afetar a ativação neuro-hormonal e as vias fisiopatológicas mal adaptadas. Esses medicamentos incluem moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e bloqueadores do receptor beta-adrenérgico.⁴

O tratamento da insuficiência cardíaca evoluiu nos últimos anos e contribuiu com a melhora dos desfechos cardiovasculares. No entanto, a taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca continua elevada, em torno de 50% em cinco anos do diagnóstico.^{9,12,17} A importância desta revisão reside no fato de abordar um problema de saúde pública, com alta taxa de hospitalização, alta taxa de mortalidade e alto custo socioeconômico. Além disso, o conhecimento mais adequado do manejo desta doença, baseado na melhor evidência científica disponível, pode mudar o prognóstico desses pacientes. A proposta desta revisão é fornecer explicações sobre os diferentes mecanismos pelos quais as intervenções terapêuticas atuam na modulação das vias que levam à progressão da

insuficiência cardíaca, com base nos principais estudos que demonstraram a efetividade desses agentes.

OBJETIVO

Mapear as evidências disponíveis sobre o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica do tipo sistólica ou com fração de ejeção reduzida.

MÉTODO

Desenho do estudo: Revisão narrativa da literatura.

Local: Universidade Federal de São Paulo.

Estratégia de busca: foi realizada busca eletrônica em diversas bases de dados, como CENTRAL via Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde e Embase via Elsevier. As estratégias elaboradas e utilizadas para cada base de dados estão apresentadas na **Tabela 1**.

Foram incluídos, nesta revisão, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Descritores utilizados (MeSH): Insuficiência cardíaca, Insuficiência cardíaca sistólica, Tratamento medicamentoso, Revisão, Ensaio clínico. Idiomas utilizados: inglês e português.

Consideramos, nesta revisão, os estudos mais relevantes sobre o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica do tipo sistólica ou com fração de ejeção reduzida. Incluímos estudos com boa qualidade metodológica, com tamanho de amostra e poder estatístico adequados e que avaliaram desfechos relevantes para prática clínica e para política de saúde. Os dados encontrados foram apresentados de forma narrativa (síntese qualitativa).

RESULTADOS

A insuficiência cardíaca sistólica é definida por critérios clínicos de insuficiência cardíaca associada a fração de ejeção reduzida pelo ecocardiograma, fração de ejeção menor igual a 40%. Apesar de a doença coronária ser a maior causa deste tipo de insuficiência cardíaca outros fatores de risco podem resultar na síndrome.⁴ O manejo dos pacientes com insuficiência cardíaca ainda permanece um desafio, porque, apesar dos avanços terapêuticos alcançados, essa síndrome continua a produzir impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, além de ser responsável por altas taxas de morbimortalidade.^{18,19} Os principais objetivos do tratamento dos doentes com insuficiência cardíaca são reduzir os sintomas, melhorar a qualidade de vida, prevenir a progressão da doença, e diminuir a hospitalização e a mortalidade. O tratamento da insuficiência cardíaca se resume em não medicamentoso, que inclui mudança de hábitos de vida,

Tabela 1. Estratégia de busca, realizada no dia 2 fevereiro de 2016, nas principais bases de dados

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultado da busca
	#1 "Heart Failure"[Mesh] OR (Cardiac Failure Heart Decompensation) OR (Decompensation, Heart) OR (Heart Failure, Right-Sided) OR (Heart Failure, Right Sided) OR (Right-Sided Heart Failure) OR (Right Sided Heart Failure) OR (Myocardial Failure) OR (Congestive Heart Failure) OR (Heart Failure, Congestive) OR (Heart Failure, Left-Sided) OR (Heart Failure, Left Sided) OR (Left-Sided Heart Failure) OR (Left Sided Heart Failure)	
	#2 "Heart Failure, Systolic"[Mesh] OR (Heart Failures, Systolic) OR (Systolic Heart Failures) OR (Systolic Heart Failure)	
	#3 #1 OR #2	
	#4 "ivabradine" [Supplementary Concept] OR (7,8-dimethoxy-3-(3-((4,5-dimethoxybenzocyclobutan-1-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-2-one) OR Corlanor OR (S 16257-2) OR (S-16257-2) OR (S-16260-2) OR (S 16260-2) OR (S 16257) OR (S-16257)	
	#5 "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR (Acids, Omega-3 Fatty) OR (Fatty Acids, Omega 3) OR (Omega-3 Fatty Acids) OR (Omega 3 Fatty Acids) OR (n-3 PUFA) OR (n-3 Fatty Acids) OR (Fatty Acids, n-3) OR (n 3 Fatty Acids) OR (n-3 Polyunsaturated Fatty Acid) OR (n 3 Polyunsaturated Fatty Acid)	
	#6 "Nitrates"[Mesh]	
	#7 "Hydralazine"[Mesh] OR Hydrallazin OR Hydrazinophthalazine OR Apressin OR Nepresol OR (Hydralazine mono-Hydrochloride) OR (Hydralazine mono Hydrochloride) OR (mono-Hydrochloride, Hydralazine) OR Apressoline OR Apresoline OR (Hydralazine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Hydralazine)	
	#8 "angiotensin converting enzyme 2" [Supplementary Concept] OR (ACE-related carboxypeptidase) OR (Angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase) OR (ACE2 enzyme) OR (Ace2 protein, mouse) OR (angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2, mouse) OR (Ace2 protein, rat) OR (angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2, rat) OR (ACE2 protein, human) OR (ACEH protein, human) OR (angiotensin converting enzyme 2, human) OR (angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2, human)	
MEDLINE (via PubMed)	#9 «Mineralocorticoid Receptor Antagonists»[Mesh] OR (Antagonists, Mineralocorticoid Receptor) OR (Receptor Antagonists, Mineralocorticoid) OR (Mineralocorticoid Antagonists) OR (Antagonists, Mineralocorticoid) OR (Aldosterone Receptor Antagonists) OR (Antagonists, Aldosterone Receptor) OR (Receptor Antagonists, Aldosterone) OR (Aldosterone Antagonists) OR (Antagonists, Aldosterone)	6.083
	#10 «Digoxin»[Mesh] OR Digacin OR (Lilly Brand of Digoxin) OR Digitek OR (UDL Brand of Digoxin) OR (Bertek Brand of Digoxin) OR Digoregen OR (R.A.N. Brand of Digoxin) OR Lanoxin OR (GlaxoSmithKline Brand 1 of Digoxin) OR (Glaxo Wellcome Brand of Digoxin) OR (Lanoxin-PG) OR (Lanoxin PG) OR Lenoxin OR (Virco Brand of Digoxin) OR (Digoxine Nativelle) OR (Nativelle, Digoxine) (Proctor and Gamble Brand of Digoxin) OR (Hemigoxine Nativelle) OR (Nativelle, Hemigoxine) OR Dilanacin OR (AWD.pharma Brand of Digoxin) OR Lanacordin OR (Kern Brand of Digoxin) Lanicor OR (Teofarma Brand of Digoxin) OR Lanoxicaps OR (GlaxoSmithKline Brand 2 of Digoxin) OR Mapluxin OR (Novartis Brand of Digoxin) OR (Digoxina Boehringer) OR (Boehringer, Digoxina) OR (Roche Brand of Digoxin)	
	#11 «Diuretics»[Mesh] OR (Diuretic Effect) OR (Effect, Diuretic) OR (Diuretic Effects) OR (Effects, Diuretic)	
	#12 «Adrenergic beta-Antagonists»[Mesh] OR (Adrenergic beta Antagonists) OR (beta-Antagonists, Adrenergic) OR (beta-Adrenergic Receptor Blockaders) OR (Blockaders, beta-Adrenergic Receptor) OR (Receptor Blockaders, beta-Adrenergic) OR (beta Adrenergic Receptor Blockaders) OR (beta-Adrenergic Blockers OR (Blockers, beta-Adrenergic) OR (beta Adrenergic Blockers) OR (beta-Blockers, Adrenergic) OR (Adrenergic beta-Blockers) OR (beta Blockers, Adrenergic) OR (Adrenergic beta-Receptor Blockaders) OR (Adrenergic beta Receptor Blockaders) OR (Blockaders, Adrenergic beta-Receptor) OR (beta-Receptor Blockaders, Adrenergic) OR (beta-Adrenergic Blocking Agents) OR (Agents, beta-Adrenergic Blocking) OR (Blocking Agents, beta-Adrenergic) OR (beta Adrenergic Blocking Agents)	
	#32 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	
	#33 clinical[Title/Abstract]	
	#34 trial[Title/Abstract]	
	#35 #33 AND #34	
	#36 clinical trials as topic[MeSH Terms]	

Continua...

Tabela 1. Continuação

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultado da busca
MEDLINE (via PubMed)	#37 clinical trial[Publication Type]	6083
	#38 random*[Title/Abstract]	
	#39 random allocation[MeSH Terms]	
	#40 therapeutic use[MeSH Subheading]	
	#41 #36 OR #37 #38 OR #39 OR #40	
	#42 #35 OR #41	
	#43 #32 AND #42	
LILACS (via BVS)	#1 MH:(Insuficiência Cardíaca OR Insuficiencia Cardíaca OR Heart Failure)	282
	#2 MH:(C14.280.434)	
	#3 TW:(Systolic Heart Failures)	
	#4 TW:(heart or cardia\$ or myocard\$)	
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	
	#6 TW:(ivabradin\$ or coraxan or corlentor or procoralan)	
	#7 TW:(betabloqueador or beta-blockers)	
	#8 MH:(Ácidos Graxos Ômega-3 OR Ácidos Grasos Omega-3 OR Fatty Acids, Omega-3)	
	#9 MH:(Nitratos or Nitratos or Nitrates)	
	#10 MH:(Hidralazina or Hidralazina or Hydralazine)	
	#11 TW:(inibidor da enzima conversora de angiotensina or angiotensin converting enzyme 2)	
	#12 MH:(Diuréticos or Diuréticos or Diuretics)	
	#13 MH:(Digoxina or Digoxina or Digoxin)	
	#14 MH:(Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides or Antagonistas de Receptores de Mineralocorticoides or Mineralocorticoid Receptor Antagonists) TW:(antagonista da aldosterona)	
	#15 MH:(D06.347.700)	
	#16 MH:(D27.505.696.399.450.600)	
	#17 MH:(D27.505.696.560.500.726.249)	
	#18 TW:(Adrenergic beta-Antagonists)	
	#19 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	
	#20 #16 OR #17 OR #18 OR #19	
	#21 #5 AND #20	
CENTRAL (via Cochrane Library)	#1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	1.683
	#2 MeSH descriptor: [Heart Failure, Systolic] explode all trees	
	#3 #1 or #2	
	#4 ivabradin*	
	#5 MeSH descriptor: [Fatty Acids, Omega-3] explode all trees	
	#6 MeSH descriptor: [Nitrates] explode all trees	
	#7 MeSH descriptor: [Hydralazine] explode all trees	
	#8 MeSH descriptor: [Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors] explode all trees	
	#9 MeSH descriptor: [Mineralocorticoid Receptor Antagonists] explode all trees	
	#10 MeSH descriptor: [Digoxin] explode all trees	
	#11 MeSH descriptor: [Diuretics] explode all trees	
	#12 MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees	
	#13 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	
	#14 #3 and #13	
Embase (via Elsevier)	('heart failure'/exp OR 'systolic heart failure'/exp) AND ('ivabradine'/exp OR 'omega 3 fatty acid' OR 'nitrate'/exp OR 'hydralazine'/exp OR 'angiotensin converting enzyme 2'/exp OR 'aldosterone antagonist'/exp OR 'digoxin'/exp OR 'diuretic agent'/exp OR 'beta adrenergic receptor blocking agent'/exp) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND ('clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de	2.193

nutrição e reabilitação, e tratamento farmacológico. Além desses, atualmente se pode utilizar, em casos específicos, os dispositivos cardíacos, como resincronizadores e cardiodesfibriladores implantáveis, assim como o transplante cardíaco e dispositivos de assistência circulatória.⁴

O desenvolvimento da classificação da insuficiência cardíaca em estágios e da classificação funcional dos pacientes foi muito importante para o manejo da síndrome. A quantificação dos sintomas de insuficiência cardíaca é útil para avaliar e melhorar a terapêutica utilizada, além de determinar o prognóstico. O grau da limitação imposta pela insuficiência cardíaca pode ser quantificado pela classificação funcional da New York Heart Association, segundo a qual os pacientes são classificados de acordo com os sintomas apresentados: sintomas de insuficiência cardíaca em repouso (Classe IV), aos pequenos esforços (Classe III), aos grandes esforços (Classe II) ou sem sintomas atribuíveis à doença cardíaca (Classe I).^{20,21} Outra classificação, que enfatiza tanto o desenvolvimento como a progressão da doença, é a da American Heart Association, que consiste em quatro estágios: A, B, C e D. Pacientes no estágio A são definidos como aqueles com fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca; aqueles assintomáticos, mas que apresentam doença cardíaca estrutural, são incluídos no estágio B; o estágio C indica pacientes com sintomas atuais ou passados de insuficiência cardíaca associados a doença cardíaca estrutural subjacente; e o estágio D indica pacientes com insuficiência cardíaca refratária.^{4,22}

A insuficiência cardíaca é a via final comum de muitas doenças que afetam o coração e, por esse motivo, o tratamento de fatores de risco potenciais a seu desenvolvimento é importante. Pacientes em estágio A da American Heart Association devem ter os fatores de risco, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes melito, rigorosamente controlados. Nos pacientes que já desenvolveram alteração estrutural cardíaca, estágios B a D, a escolha do tratamento depende da classe funcional da New York Heart Association. Para os pacientes assintomáticos (Classe I da New York Heart Association), o objetivo do tratamento é retardar a progressão da doença, bloqueando o sistema neuro-humoral e o remodelamento cardíaco. Para os pacientes com sintomas (Classe II-IV da New York Heart Association), o tratamento visa aliviar a retenção de líquidos, reduzir a morbidade, além de diminuir o risco de progressão da doença e morte.⁴

O tratamento medicamentoso utilizado na insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida inclui fármacos que modificam a história natural da doença, como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina e antagonista da aldosterona. Esses medicamentos agem em diferentes mecanismos, bloqueando, assim, os sistemas envolvidos no

desenvolvimento e na progressão da insuficiência cardíaca, com consequentes benefícios clínicos na redução dos sintomas, da hospitalização e da mortalidade.^{4,23} Os diuréticos e os digitálicos têm, principalmente, a função de melhorar os sintomas decorrentes da doença. Outros fármacos da classe dos vasodilatadores também utilizadas no tratamento são o nitrato e a hidralazina.⁴

1. Betabloqueadores

No início do curso da insuficiência cardíaca, ocorre a ativação do sistema nervoso simpático. Os níveis plasmáticos elevados de noradrenalina desempenham papel primário na progressão da disfunção ventricular esquerda e no prognóstico desfavorável da insuficiência cardíaca. A estimulação simpática generalizada causa elevação da frequência cardíaca, aumento do consumo de oxigênio, apoptose de miócitos cardíacos, além do potencial efeito arritmogênico e de sua ação em outros órgãos, como ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com consequente retenção de sódio, vasoconstrição sistêmica e aumento da resistência vascular periférica.²⁴ Para reduzir o efeito prejudicial da estimulação simpática, os betabloqueadores passaram a ser usados no tratamento da insuficiência cardíaca.^{4,16,24}

Atualmente, está bem consolidado o uso do betabloqueador no tratamento da insuficiência cardíaca. As evidências que apoiam o uso dos betabloqueadores, como carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol, na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida vêm dos resultados positivos dos ensaios clínicos publicados no final da década de 1990.²⁵⁻²⁷ Os seguintes estudos randomizados demonstraram resultados consistentes na redução da mortalidade e das hospitalizações por insuficiência cardíaca:

- Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group Carvedilol Trial (ANZ-Carvedilol), com risco relativo (RR) de 0,74 ($P = 0,02$),²⁸
- Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II), com RR de 0,58 ($P < 0,001$);²⁹
- Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), com redução do risco de 19% ($P < 0,001$);³⁰
- Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction (CAPRICORN), com *hazard ratio*, HR, de 0,75 ($P < 0,03$)³¹ e
- Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS), com redução do risco de 27% ($P < 0,00002$).³²

As mais recentes diretrizes internacionais disponíveis a respeito do tema recomendam, de forma robusta, o uso dos seguintes betabloqueadores para redução da mortalidade na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: bisoprolol, succinato de metoprolol e carvedilol (Classe I; Nível de Evidência A).^{4,23,33}

2. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina

Na insuficiência cardíaca, os componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona estão ativados. Os mecanismos responsáveis por sua ativação incluem hipoperfusão renal e aumento da estimulação simpática renal. Como consequência dessa ativação, ocorre aumento da liberação de renina, que, por sua vez, cliva o angiotensinogênio em angiotensina I, e esta é convertida em angiotensina II, um potente vasoconstritor que contribui para a elevação da resistência vascular periférica. A angiotensina II também, aumenta a liberação de noradrenalina pelo sistema adrenérgico, assim como de aldosterona, pela suprarrenal. Aldosterona e angiotensina II também estão envolvidas nos mecanismos de remodelamento cardíaco, por meio da apoptose dos miócitos.²⁴ Para bloquear os efeitos danosos da ativação desse sistema, os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina são recomendados no tratamento da insuficiência cardíaca.⁴

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina, além de inibirem esta enzima, fazem o bloqueio da cininase plasmática, impedindo assim a degradação da bradicinina com consequente aumento dos níveis circulantes desse vasodilatador. Como efeito, ocorre vasodilatação arteriolar e venosa e menor retenção de sódio e água.^{24,34}

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina constituem grupo de fármacos de importância comprovada no favorecimento da melhora de pacientes com insuficiência cardíaca, tanto em relação à morbidade como em relação à mortalidade. Essa afirmação baseia-se em numerosos ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, que testaram os benefícios dos inibidores da enzima conversora da angiotensina nos diferentes estágios evolutivos da insuficiência cardíaca. Estudos como o Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS; RR: 31%, $P < 0,001$)³⁵ e Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD; redução do risco: 26%; $P < 0,0001$);³⁶ demonstraram que a associação dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento da insuficiência cardíaca reduz a mortalidade e a taxa de hospitalização. Esses benefícios também foram confirmados na metanálise de três estudos randomizados (*odds ratio*, OR: 0,74; $P < 0,0001$).³⁷ Na metanálise, foram incluídos os estudos Survival and Ventricular Enlargement Trial (SAVE),³⁸ Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)³⁹ e Trandolapril Cardiac Evaluation Study (TRACE).⁴⁰

As mais recentes diretrizes internacionais disponíveis a respeito do tema recomendam de forma robusta o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina para redução de morbidade e mortalidade (Classe I; Nível de Evidência A).^{4,23,33}

Os bloqueadores dos receptores de angiotensina são recomendados como alternativa aos inibidores da enzima conversora da angiotensina em pacientes intolerantes a essa classe de medicamentos (Classe I, Nível de Evidência A). O estudo Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM),⁴¹ demonstrou que, em pacientes com baixa fração de ejeção e intolerância aos inibidores da enzima conversora da angiotensina, candesartana reduziu a mortalidade e a hospitalização por insuficiência cardíaca, (HR: 0,82; $P < 0,0001$). Achado similar foi demonstrado no Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT),⁴² com o uso de valsartana, (RR 0,56; $P < 0,001$).

3. Antagonistas dos receptores de aldosterona

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na insuficiência cardíaca aumenta a síntese de aldosterona. Esta, por sua vez, estimula a produção de fibroblastos, aumentando, assim, a fibrose e a apoptose de miócitos cardíacos, o que leva ao remodelamento e à disfunção miocárdica. Para bloquear esses efeitos, os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides são prescritos na insuficiência cardíaca.^{4,24}

A eficácia desses medicamentos em reduzir a mortalidade foi demonstrada pelo Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES),⁴³ que demonstrou redução da mortalidade geral e do número de internações por insuficiência cardíaca e melhora da classe funcional da New York Heart Association com o uso de espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, fração de ejeção menor que 35% e classe funcional III-IV da New York Heart Association, (RR: 0,70 $P < 0,001$). O Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)⁴⁴ avaliou a eplerenona em pacientes com infarto agudo do miocárdio complicado com disfunção miocárdica e demonstrou benefícios, como redução da mortalidade cardiovascular, (RR: 0,68; $P < 0,003$). Mais recentemente, o Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS)⁴⁵ demonstrou que a eplerenona reduziu a mortalidade geral, a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com classe funcional II da New York Heart Association, (HR: 0,63; $P < 0,001$). Com os resultados positivos desses estudos, é preciso considerar a adição dos antagonistas dos receptores de aldosterona para os pacientes com insuficiência cardíaca que já estão em uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina e betabloqueadores.⁴

A recomendação do uso dos antagonistas de receptores de aldosterona para redução de morbidade e mortalidade está descrita na **Tabela 2**.^{4,23,33}

4. Diuréticos

Os ensaios clínicos controlados demonstraram a capacidade dos diuréticos de aumentar a excreção urinária de sódio e diminuir os sinais clínicos de retenção de líquidos, com consequente melhora dos sintomas e da tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca. Assim, esses fármacos devem ser prescritos para pacientes sintomáticos. No entanto, o efeito dos diuréticos na mortalidade não foi comprovado.^{4,46-48}

As mais recentes diretrizes internacionais recomendam, para redução de sintomas, o uso de diurético em pacientes que apresentem retenção hídrica (Classe I; Nível de Evidência C).^{4,23,33}

5. Hidralazina e dinitrato de isossorbida

Na insuficiência cardíaca crônica, a resistência vascular periférica está aumentada; assim, os agentes vasodilatadores, por causarem redução da pré- e da pós-carga, tendem a melhorar o desempenho cardíaco. A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida na insuficiência cardíaca foi avaliada em alguns estudos, como o Veterans Affairs Cooperative Study on Vasodilator Therapy of Heart Failure

(V-HeFT).⁴⁹ Essa combinação mostrou-se benéfica, com redução da mortalidade e da hospitalização em pacientes negros com insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida que permanecem sintomáticos apesar do uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, betabloqueadores e aldosterona (redução do risco: 34%; $P < 0,028$). A associação de hidralazina e dinitrato de isossorbida deve ser considerada como opção terapêutica para ser empregada em pacientes que não estão evoluindo bem na vigência do tratamento medicamentoso otimizado ou que apresentem contraindicação para o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina.⁴

A recomendação do uso de hidralazina e dinitrato de isossorbida para redução de morbidade e mortalidade está descrita na **Tabela 3**.^{4,23,33}

6. Digoxina

Um dos principais efeitos da digoxina na insuficiência cardíaca é sua ação inotrópica positiva. Esse mecanismo de ação está relacionado à inibição da bomba de sódio/potássio adenosinotribose (Na⁺/K⁺ ATPase), com consequente

Tabela 2. Recomendação para o uso do antagonista dos receptores de aldosterona

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association European Society of Cardiology	Classe I/Nível de Evidência A, para pacientes em classe funcional da NYHA II-IV e com fração de ejeção abaixo de 35%
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Classe I/Nível de Evidência A, em pacientes com classe funcional III-IV da NYHA Classe IIa/Nível de evidência C, em pacientes em classe funcional II

Tabela 3. Recomendação para o uso de hidralazina e dinitrato de isossorbida

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association	Classe I/Nível de evidência A, para pacientes afrodescendentes em classe funcional da NYHA III-IV já em uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina Classe IIa/Nível de Evidência B para pacientes que não podem receber inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da enzima conversora de angiotensina
European Society of Cardiology	Classe IIb/Nível de evidência B como alternativa aos inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da enzima conversora de angiotensina ou para pacientes que persistem sintomáticos em uso do tratamento otimizado
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Classe I/Nível de evidência A para afrodescendentes em Classe funcional II-IV da NYHA já em uso de betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina Classe I/Nível de evidência B para pacientes de qualquer etnia em classe funcional I da NYHA que não podem receber inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores da enzima conversora de angiotensina Classe IIa/Nível de Evidência C para pacientes refratários ao tratamento otimizado

aumento de cálcio intracelular e da força de contração miocárdica. Estudos como Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme (RADIANCE) ($P < 0,001$);⁵⁰ Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin (PROVED) ($P < 0,003$)⁵¹ e Digitalis Investigation Group (DIG) ($P < 0,001$),⁵² demonstraram que o tratamento com digoxina pode melhorar os sintomas, a qualidade de vida, a tolerância ao exercício e a hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca, porém sem redução da taxa de mortalidade.

A recomendação do uso de digoxina para redução de hospitalização por insuficiência cardíaca está na **Tabela 4**.^{4,23,33}

7. Ômega 3

Diversos estudos epidemiológicos têm sugerido que o consumo de doses elevadas de ácidos graxos poli-insaturados ômega 3, encontrados no óleo de peixe, ricos em ácido eicosapentaenoico e docosaenoico, pode reduzir a incidência e a mortalidade por insuficiência cardíaca.⁵³ O Cardiovascular Health Study, envolvendo 4.738 pacientes com média de idade de 65 anos, observou correlação inversa entre ingestão de peixe e incidência de insuficiência cardíaca (HR: 0,80; $P = 0,009$).⁵⁴ Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo, com 60 mil pacientes, com acompanhamento de 13 anos.⁵⁵ No estudo Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico Heart Failure (GISSI-HF),⁵⁶ que incluiu 6.975 pacientes, 1 g de ômega 3 adicionado à terapêutica otimizada resultou em redução da mortalidade e da hospitalização (HR: 0,92 $P = 0,009$). Os mecanismos desse potencial benefício são complexos e não totalmente esclarecidos, tendo sido apontadas diversas vias, entre as quais: ação sobre os receptores ativados por proliferador de peroxissoma alfa e gama e regulação da expressão gênica de controle do consumo miocárdico de

ácidos graxos e metabolismo, aumento sérico da adiponectina plasmática e redução das citocinas séricas.⁵⁷⁻⁵⁹

A recomendação para o uso de ômega 3 está descrita na **Tabela 5**.^{4,23,33}

8. Ivabradina

A evolução do tratamento da insuficiência cardíaca apresentou impacto positivo na melhora da sobrevida, apesar disso, as taxas de mortalidade e hospitalização continuam elevadas.¹² No estudo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC),¹⁷ as taxas de mortalidade após hospitalização por insuficiência cardíaca em 30 dias, 1 ano e 5 anos foram de 10,4%, 22% e 42,3%, respectivamente. Em um estudo de coorte, com dados de mortalidade em 5 anos de pacientes com insuficiência cardíaca, a sobrevida nos estágios A, B, C e D da American Heart Association foi de 97%, 96%, 75% e 20%, respectivamente.⁶⁰

Como demonstrado em vários estudos, a frequência cardíaca elevada está relacionada com risco de morte cardiovascular e hospitalização.⁶¹⁻⁶⁶ A relação entre frequência cardíaca e disfunção ventricular tem sido muito estudada, por não ser somente um marcador de risco, mas, também, um alvo terapêutico a ser alcançado no tratamento da insuficiência cardíaca.^{4,67,68} Pacientes com insuficiência cardíaca têm atividade simpática aumentada, o que está associado ao maior efeito cronotrópico positivo, afetando diretamente o desempenho cardíaco por causar alteração do consumo de oxigênio e redução do enchimento diastólico e da perfusão coronária, além de seu efeito pró-arritmico.^{68,69} Uma metanálise com 23 estudos demonstrou diminuição do risco relativo de morte de 18% com a redução de 5 batimentos por minuto na frequência cardíaca em pacientes tratados com betabloqueadores.⁷⁰ Existe, também, correlação entre redução da frequência cardíaca e melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca.⁷¹

Tabela 4. Recomendação do uso de digoxina

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association	Classe IIa/Nível de Evidência B
European Society of Cardiology	Classe IIb/Nível de evidência B para pacientes que não toleram betabloqueadores ou que persistem com sintomas apesar do seu uso
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Classe I/Nível de evidência A para pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 45% em ritmo sinusal, sintomáticos e com tratamento otimizado

Tabela 5. Recomendação para o uso de ômega 3

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association	Classe IIa/Nível de Evidência B, para pacientes em classe funcional II-IV da NYHA
European Society of Cardiology	Classe IIb/Nível de evidência B como adjunto à terapia otimizada
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Classe IIa/Nível de Evidência C, para pacientes em classe funcional II-III da NYHA em tratamento otimizado

No tratamento da insuficiência cardíaca, os betabloqueadores representaram grande avanço terapêutico, porque, além de outros benefícios já comprovados, eles interferem com os efeitos nocivos da ativação simpática generalizada.⁷² Apesar disso, alguns pacientes são intolerantes a essa medicação em decorrência de seus efeitos adversos, como bradicardia e hipotensão arterial sintomática.^{4,73} Ao contrário dos betabloqueadores, a ivabradina não modifica a contratilidade miocárdica, a condução intracárdica e a pressão arterial sistêmica, mesmo em pacientes com função sistólica comprometida.^{74,75}

Diversos estudos têm avaliado os efeitos da ivabradina na insuficiência cardíaca e na doença arterial coronária crônica.⁷⁶⁻⁸⁰ Os dois maiores ensaios clínicos que pesquisaram os efeitos da ivabradina nessa população de pacientes foram o “Morbidity-mortality evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction” (BEAUTIFUL) e o “Systolic Heart failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial” (SHIFT).^{81,82} No estudo BEAUTIFUL, não houve redução da taxa de hospitalização e da mortalidade no grupo que recebeu ivabradina comparada com placebo (HR: 1,00; P = 0,94). No entanto, no subgrupo de pacientes com frequência cardíaca maior que 70 bpm, houve redução da hospitalização por infarto agudo do miocárdio ou angina instável (HR: 0,78; P = 0,023). No estudo SHIFT, não houve redução da mortalidade cardiovascular (HR: 0,91; P = 0,128), mas houve redução da taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (HR: 0,74; P < 0,0001).

A recomendação para o uso de ivabradina no tratamento da insuficiência cardíaca crônica está disposta na

Tabela 6.^{4,23,33}

DISCUSSÃO

É fato notório a evolução, nos últimos anos, da terapêutica utilizada na insuficiência cardíaca crônica. Devemos esta evolução à pesquisa científica, que transforma nossa

necessidade de informação em uma questão a ser respondida e que será testada, adequadamente, à luz da ciência. Sabemos que, por muito tempo, a medicina baseou-se para tomada de conduta apenas em experiências individuais, raciocínios dedutivos e teorias fisiopatológicas.⁸³ Sabemos, também, que nem sempre a teoria fisiopatológica se confirma na prática clínica — temos como exemplo o uso dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca que, durante muito tempo, foi contraindicado com base em suas ações inotrópica e cronotrópica negativas e em seus efeitos hemodinâmicos agudos. Porém, após a era da medicina baseada em evidências, isso mudou, porque este tipo de medicina tira a ênfase da prática baseada apenas em intuições e deduções para nos nortear na busca da melhor evidência disponível para a tomada de decisão.^{83,84}

A medicina baseada em evidências é definida como o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica.⁸⁵ Este tipo de medicina utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica. Quando abordamos o tratamento e falamos em evidências, referimo-nos a efetividade, eficiência, eficácia e segurança. A efetividade diz respeito ao tratamento que funciona em condições do mundo real. A eficiência diz respeito ao tratamento barato e acessível para que os pacientes possam dele usufruir. Referimo-nos à eficácia quando o tratamento funciona em condições de mundo ideal. E, por último, a segurança significa que uma intervenção possui características confiáveis que tornam improvável a ocorrência de algum efeito indesejável para o paciente.⁸⁶

O processo da medicina baseada em evidências inicia-se pela formulação de uma questão clínica de interesse. Uma pergunta formulada é o primeiro e mais importante passo para o início de uma pesquisa, pois diminui as possibilidades de ocorrerem erros sistemáticos durante a elaboração, o planejamento, a análise estatística e a conclusão de um projeto de pesquisa. Uma boa pergunta científica consiste em quatro

Tabela 6. Recomendação para o uso de ivabradina

Diretriz	Classe/Nível de Evidência
American Heart Association	Não há recomendação sobre o uso de ivabradina no tratamento da insuficiência cardíaca crônica
European Society of Cardiology	Para redução de hospitalização por insuficiência cardíaca: Classe IIa/Nível de evidência B para pacientes sintomáticos apesar do uso de betabloqueador, Classe IIb/Nível de evidência C para os intolerantes aos betabloqueadores
Sociedade Brasileira de Cardiologia	Para melhorar a função ventricular e reduzir o risco cardiovascular através da redução da combinação de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, redução do risco de infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal e da redução da mortalidade por insuficiência cardíaca: Classe IIa/Nível de evidência A

itens fundamentais: situação clínica (qual é a doença), intervenção (qual é o tratamento de interesse a ser testado), grupo controle (placebo, nenhuma intervenção ou outra intervenção) e desfecho clínico.⁸⁶

Uma vez definida a pergunta, o próximo passo é saber qual é o melhor desenho de estudo para responder à questão clínica. Se a pergunta for sobre terapêutica, o melhor desenho de pesquisa são as revisões sistemáticas com ou sem metanálises (consideradas nível I de evidências), seguidas dos grandes ensaios clínicos, denominados *mega trials* (com mais de 1.000 pacientes – nível II de evidências), ensaios clínicos com menos de 1.000 pacientes (nível III de evidências), estudos de coorte (nível IV de evidências), estudos tipo caso-controle (nível V de evidências), séries de casos (nível VI de evidências), relatos de caso (nível VII de evidências) e, por último na pirâmide de evidências, está a opinião de especialistas — o que não é demérito nenhum, porque é a partir das experiências e opiniões dos especialistas que surgirão perguntas que serão testadas em estudos. Dessa maneira, existe associação entre o modelo de pesquisa utilizado e o nível de evidência, ou seja, o grau de confiabilidade nas informações obtidas depende do tipo de estudo realizado.⁸³

De acordo com as evidências científicas disponíveis, o pilar do tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca, que muda o prognóstico, diminui a progressão da doença e a mortalidade, inclui os betabloqueadores, os inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina e os antagonistas de aldosterona.⁴ Em relação à terapêutica que melhora sintomas e reduz hospitalização, estão disponíveis os diuréticos, a digoxina e a ivabradina.^{4,82} Desta forma, mais uma vez, a medicina baseada em evidências, a partir de suas ferramentas, como a elaboração de ensaios clínicos bem delineados que se preocupam com a

qualidade de seus resultados, pode proporcionar ao profissional de saúde tomadas de decisão consistentes.

Apesar dos progressos conquistados no tratamento da insuficiência cardíaca, esta continua relacionada com alta taxa de hospitalização e mortalidade.⁵ Isso porque esta é uma doença prevalente, de caráter progressivo e que, muitas vezes, tem seu diagnóstico e tratamento tardio. A insuficiência cardíaca é a via final comum de muitas doenças que afetam o coração e, por esse motivo, o tratamento de fatores de risco potenciais para seu desenvolvimento é importante. Além da intensificação do tratamento dos pacientes com insuficiência cardíaca manifesta, é fundamental a implementação de medidas preventivas que alcancem grande número de indivíduos com risco para esta doença. Por tudo isso, a prevenção e o tratamento de doenças como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes melito e doença vascular aterosclerótica poderão ter impacto na incidência da insuficiência cardíaca.

Novas abordagens terapêuticas, que visem redução de mortalidade, redução da hospitalização e melhora da qualidade de vida, se fazem necessárias. Essas terapêuticas devem ser testadas por meio de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade.

CONCLUSÃO

A insuficiência cardíaca está associada à alta taxa de hospitalização e mortalidade, além de comprometer a qualidade de vida dos pacientes. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado fundamentais para mudar o prognóstico desta doença. De acordo com as evidências científicas, o tratamento medicamentoso que reduz mortalidade inclui os moduladores do sistema renina-angiotensina-aldosterona e os bloqueadores dos receptores beta adrenérgicos. Para melhorar sintomas e reduzir hospitalização, estão os diuréticos, a digoxina e a ivabradina.

REFERÊNCIAS

1. Alpert NR, Mulieri LA, Hasenfuss G, Holubarsch C. Myocyte reorganization in hypertrophied and failing hearts. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl C:2-7.
2. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996;93(4):704-11.
3. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Pathogenesis of heart failure. Changing conceptual paradigms. *Acta Cardiol*. 1998;53(3):131-41.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
5. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(2):208-25.
6. Bonow RO, Bennett S, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with chronic heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures) endorsed by the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1144-78.

7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-442.
8. Wang YC, Colditz GA, Kuntz KM. Forecasting the obesity epidemic in the aging U.S. population. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(11):2855-65.
9. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
10. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
11. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):418-24.
12. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50.
13. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(5):407-13.
14. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606-19.
15. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Notas técnicas. Mortalidade – Brasil. Período 2014. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def2014>. Acessado em 2016 (6 set).
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79(suplemento IV):1-30.
17. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1016-22.
18. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
19. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3(3):315-22.
20. Editorial: Major changes made by Criteria Committee of the New York Heart Association. *Circulation*. 1974;49(3):390.
21. Dolgin M. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston: Little Brown & Co; 1994.
22. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
23. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
24. Greenberg B, Kahn AM. Clinical assessment of heart failure. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p. 505-15.
25. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation*. 1996;94(11):2793-9.
26. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(21):1349-55.
27. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*. 1993;342(8885):1441-6.
28. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):1060-6.
29. Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*. 2001;103(10):1428-33.
30. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283(10):1295-302.
31. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
32. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1423-9.
33. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 supl.1):1-33.
34. Borek M, Charlap S, Frishman WH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Med Clin North Am*. 1989;73(2):315-38.
35. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
36. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
37. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9215):1575-81.
38. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.

39. Cleland JG, Erhardt L, Hall AS, Winter C, Ball SG. Validation of primary and secondary outcomes and classification of mode of death among patients with clinical evidence of heart failure after a myocardial infarction: a report from the Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 9:S22-7.
40. Torp-Pedersen C, Køber L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Lancet.* 1999;354(9172):9-12.
41. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759-66.
42. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1414-21.
43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
44. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):425-31.
45. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.
46. Patterson JH, Adams KF, Applefeld MM, Corder CN, Masse BR. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy.* 1994;14(5):514-21.
47. Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med.* 1981;70(2):234-9.
48. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, et al. Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet.* 1987;2(8561):709-11.
49. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-52.
50. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303-10.
51. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4):955-62.
52. Gheorghiu M, Pitt B. Digitalis Investigation Group (DIG) trial: a stimulus for further research. *Am Heart J.* 1997;134(1):3-12.
53. Dijkstra SC, Brouwer IA, van Rooij FJ, et al. Intake of very long chain n-3 fatty acids from fish and the incidence of heart failure: the Rotterdam Study. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(10):922-8.
54. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN, Burke GL, Siscovick DS. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):2015-21.
55. Yamagishi K, Iso H, Date C, et al. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(12):988-96.
56. Marchioli R, Levantesi G, Sillelta MG, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in patients with heart failure: results of the GISSI-HF trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(7):735-48.
57. Mehra MR, Lavie CJ, Ventura HO, Milani RV. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):834-8.
58. Neschen S, Morino K, Rossbacher JC, et al. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes.* 2006;55(4):924-8.
59. Itoh M, Suganami T, Satoh N, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(9):1918-25.
60. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation.* 2007;115(12):1563-70.
61. Tardif JC. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull.* 2009;90:71-84.
62. Dyer AR, Persky V, Stamler J, et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol.* 1980;112(6):736-49.
63. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113(6):1489-94.
64. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med.* 1999;159(6):585-92.
65. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1951-8.
66. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(1):65-75.
67. Thackray SD, Ghosh JM, Wright GA, et al. The effect of altering heart rate on ventricular function in patients with heart failure treated with beta-blockers. *Am Heart J.* 2006;152(4):713.e9-13.
68. Böhm M. [Pathophysiology of heart failure today]. *Herz.* 2002;27(2):75-91.
69. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1257-63.
70. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009;150(11):784-94.
71. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation.* 2004;109(2):201-6.
72. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation.* 2005;111(21):2837-49.

73. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84.
74. Savelieva I, Camm AJ. I f inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. *Drug Saf.* 2008;31(2):95-107.
75. Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. *Cardiology.* 2003;100(3):149-55.
76. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, et al. Impact of "off-Label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(4):349-55.
77. Mansour S, Youssef A, Rayan M, Ayman Saleh M. Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure. *The Egyptian Heart Journal.* 2011;63(2):79-85. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110260811000457>. Acessado em 2016 (6 set).
78. Abdel Hady YA. Effects of adding ivabradine to optimal medical therapy in symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure, Supplements.* 2011;10(S1):S107 [abstract 676]. Disponível em: <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=46&sessId=6762&subSessId=0&searchQuery=&presId=53711&doc=Abstract#.V87mbTWseUk>. Acessado em 2016 (6 set).
79. Tarlovskaia E, Maksimchuk N, Kazakovtseva M, et al. Clinical experience of treatment with ivabradine in patients with severe chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure, Supplements.* 2011;10(S1):S32 [abstract P283]. Disponível em: <http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=46&sessId=7802&subSessId=954&searchQuery=&presId=53867&doc=Abstract#.V87nDDWseUk>. Acessado em 2016 (6 set).
80. Chumburidze S. Efficacy and safety of ivabradin in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology (Switzerland).* 2013;125:424. [abstract 410]. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/354059>. Acessado em 2016 (6 set).
81. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9641):807-16.
82. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376(9744):875-85.
83. Group E-BMW. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992;268(17):2420-5.
84. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-2.
85. Atallah AN. A incerteza, a ciência e a evidência [Uncertainty, science and the evidence]. *Diagn Tratamento.* 2004;9(1):27-8.
86. El Dib RP, Atallah AN. Evidence-based speech, language and hearing therapy and the Cochrane Library's systematic reviews. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(2):51-4.