

## Farmacocinética, Mecanismo de Ação e Efeitos Adversos dos Principais Fármacos Utilizados no Tratamento da IC: Uma Visão Prática para o Cardiologista Clínico

*Pharmacokinetics, Mechanism of Action, and Adverse Effects of the Main Drugs Used to Treat Heart Failure: A Practical Overview for the Clinical Cardiologist*

Viviane Melo e Silva de Figueiredo,<sup>1</sup> João Vitor Soares Santos,<sup>2</sup> Bruna Costa de Albuquerque Bogéa,<sup>1</sup> Amanda Gomes de Oliveira,<sup>1</sup> José Albuquerque de Figueiredo Neto<sup>1</sup>

Universidade Federal do Maranhão,<sup>1</sup> São Luís, MA – Brasil

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA),<sup>2</sup> Caxias, MA – Brasil

### Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

#### Mecanismo de ação

Dentro da fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC), o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), especialmente a angiotensina II, tem papel crucial como perpetuador do remodelamento cardíaco, tanto em relação à estrutura cardíaca gerando proliferação celular de miócitos e fibroblastos quanto em relação à pré-carga (devido à retenção de sódio e ao aumento do volume intravascular circulante) e à resistência vascular periférica, já que promovem vasoconstricção direta e aumento da descarga simpática.<sup>1</sup>

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), como o próprio nome da classe já diz, agem inibindo a enzima conversora de angiotensina I em II e bloqueando os efeitos descritos anteriormente. Como efeito adicional dessa classe, a enzima conversora de angiotensina (ECA) atua em diversos substratos, inclusive inativando a bradicinina e outros peptídeos vasodilatadores. Quando bloqueamos tal inativação, temos o efeito adicional na redução de pós-carga.<sup>2</sup>

#### Farmacocinética

Os IECAs possuem biodisponibilidade na forma de fármaco ou de pró-fármaco, a depender da droga a ser escolhida. No geral, possuem metabolização hepática, porém disfunções neste órgão não geram alterações significativas na ativação dos IECAs.<sup>2</sup> No entanto, alterações de depuração de creatinina podem ser impeditivos para o uso, já que eles são excretados por essa via e podem contribuir com a perpetuação da disfunção renal.<sup>1</sup>

O enalapril, principal representante deste grupo usado no tratamento de IC, possui como metabólito ativo o enalaprilato,

que atinge sua concentração máxima de 3 a 4 horas após a administração, tendo meia-vida plasmática em torno de 11 horas. A dose máxima preconizada deste medicamento é de 40 mg ao dia, sendo recomendado início gradual e aumento conforme tolerância do paciente tanto em relação a sintomas de hipotensão quanto a possível piora da função renal.<sup>1-5</sup>

#### Efeitos adversos

Os principais efeitos a serem considerados são hipercalcemia, alergias, tosse e angioedema. Estes dois últimos estão relacionados ao aumento de bradicininas e outras prostaglandinas. Tais drogas são contraindicadas em gestantes devido à possibilidade de indução de lesão renal no feto e, por isso, devem ser evitadas também em mulheres em idade fértil.<sup>3</sup>

### Bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA)

#### Mecanismo de ação

Tendo por base o que foi descrito anteriormente sobre o papel da angiotensina II no remodelamento cardíaco, os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAs) agem bloqueando esse efeito no receptor AT1, diferentemente dos IECAs, que agem na produção desse peptídeo. A conversão de angiotensina I em II segue seu ciclo normal, ou seja, há um nível sérico elevado de angiotensina II, porém os receptores AT1 estarão bloqueados.<sup>1</sup> Vale ressaltar que existe ainda o receptor AT2 não bloqueado pelos BRAs, sendo esse um dos pontos que permite um grau de preferência dos IECAs em relação a este grupo. Levando em consideração que a ECA age normalmente nos pacientes que fazem uso desses fármacos, a inativação da bradicinina e de outros peptídeos vasodilatadores permanece ocorrendo, o que traz a este grupo menor poder vasodilatador e também menor efeito colateral relacionado.<sup>2</sup>

#### Farmacocinética

Esta classe também pode se apresentar na forma de fármaco ou pró-fármaco, absorvido e ativado através do trato gastrointestinal e da depuração renal, podendo precipitar piora da função renal.<sup>2</sup> A losartana, representante deste grupo, possui metabólito ativo com meia-vida de 3 a 4 h<sup>2</sup>, com dose inicial de 50 mg ao dia, objetivando a dose máxima diária de 150 mg<sup>3</sup>.

### Palavras-chave

Insuficiência cardíaca; Revisão; Farmacologia; Visão Prática

Correspondência: José Albuquerque de Figueiredo Neto • Avenida dos Holandeses, 2, Ed. Iate Classic, apt.1202. Ponta D'areia, CEP 65077-357, São Luís, MA – Brasil  
E-mail: jafneto@terra.com.br

Artigo recebido em 21/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220002>

### Efeitos adversos

Os BRAs possuem efeitos adversos semelhantes aos dos IECAs, com exceção da tosse e angioedema, já que, como foi descrito anteriormente, os BRAs não têm efeito no metabolismo das bradicininas.<sup>6</sup>

### Aspectos práticos na utilização de IECAs e BRAs:<sup>3</sup>

- A intolerância aos IECAs é definida como a presença de tosse persistente e debilitante (que ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos casos) ou a ocorrência de angioedema (achado incomum; < 1%). O uso de BRAs é uma alternativa nesses casos. A taxa de outros efeitos adversos, como hipotensão, hipercalemia ou disfunção renal, é semelhante entre IECAs e BRAs. Nos casos de hipercalemia persistente e recorrente e/ou perda de função renal com IECAs/BRAs, a terapia vasodilatadora alternativa deve ser considerada (em geral, associação de nitrato e hidralazina).

- Devido ao risco de piora da função renal, hipercalemia e hipotensão arterial, os IECAs/BRAs devem ser introduzidos em doses baixas (especialmente nos pacientes com pressão arterial limítrofe) e titulação progressiva, até atingir as doses-alvo, que garantem os benefícios documentados nos grandes estudos clínicos multicêntricos.

- Aceita-se aumento de até 50% da creatinina basal, valor absoluto de até 3 mg/dL ou depuração da creatinina estimado > 25 mL/min/m<sup>2</sup>, sem necessitar reduzir a dose dos fármacos (IECA ou BRA). Nesses casos, é recomendável estreita vigilância da função renal e dos níveis de potássio. Se o potássio ultrapassar os valores de 5,5 mEq/L, a creatinina ultrapassar os valores de 3,5 mg/dL ou depuração estiver < 20 mL/min/m<sup>2</sup>, deve ser considerada a suspensão do IECA ou do BRA.

- Não se deve administrar a combinação IECA e BRA em pacientes em uso de antagonistas de aldosterona pelo risco de efeitos colaterais, em especial de hipercalemia.

### Inibidores das neprilinas e dos receptores de angiotensina (sacubitril/valsartana):

#### Mecanismo de ação

Ainda dentro da fisiopatologia da IC, temos que destacar o efeito dos peptídeos natriuréticos – cerebral, atrial e tipo C –, que são hormônios endógenos capazes de estimular natriurese, vasodilatação e diurese. Os peptídeos natriuréticos cerebral e atrial são os de maior efeito dentro dos vários fatores determinantes da IC, sendo liberados mediante estiramento dos músculos ventriculares e atriais, respectivamente. Além disso, eles podem ainda reduzir os efeitos da angiotensina II, contribuindo com o bloqueio do SRAA. Esses peptídeos possuem meia-vida curta e são metabolizados em níveis renal, hepático e pulmonar pela endopeptidase neutra ou neprilina.<sup>4,5</sup> O uso isolado desses fármacos não gerou impacto em relação à morbimortalidade dos pacientes portadores de IC; no entanto, a associação do sacubitril (inibidor da neprilina via oral) com a valsartana (BRA) promoveu redução de internação, melhora da qualidade de vida e redução da mortalidade dos pacientes com IC maior

que o IECA, antes tido como primeira linha de tratamento segundo o estudo PARADIGM-HF.<sup>7,8</sup>

### Farmacocinética

O sacubitril é um pró-fármaco metabolizado em nível hepático e excretado por via renal assim como a valsartana, por isso também deve ser evitado em pacientes com alterações de depuração de creatinina.<sup>5</sup> O tratamento com esse fármaco deve ser otimizado de forma paulatina, observando quais medicamentos o paciente fazia uso anteriormente (IECA ou BRA) para minimizar os efeitos colaterais e interação com eles. A dose inicial é de 24/26 mg<sup>3</sup> ou 49/51 mg<sup>6</sup> duas vezes ao dia a depender da referência seguida, progredindo até a dose máxima de 97/103 mg duas vezes ao dia.

### Efeitos adversos

Fora os efeitos adversos já conhecidos da valsartana (BRAs em geral), há ainda a hipersensibilidade ao sacubitril. Pacientes com pressão arterial limítrofe tendem a apresentar mais episódios de hipotensão em uso do sacubitril/valsartana. Vale destacar aqui que, se o paciente fazia uso anterior de IECA, deve aguardar 36 h sem medicamentos para introduzir sacubitril/valsartana devido ao risco de angioedema. Quando em uso prévio de algum BRA, não há necessidade de tal pausa no tratamento.<sup>4,5</sup>

### Aspectos práticos:

- Verifique a função renal e eletrólitos.<sup>9</sup>
- Tolerabilidade da droga, efeitos colaterais e monitoramento laboratorial com uso de inibidores da neprilina e receptores da angiotensina (INRAS) são semelhantes aos dos IECAs ou BRAs, já citados anteriormente.<sup>9</sup>
- Acompanhe os valores séricos de ureia, creatinina e potássio após 1 a 2 semanas do início da terapia, bem como das titulações.<sup>9</sup>
- Se o paciente estava em uso de IECA e resolve-se trocar por INRA, é preciso aguardar 36 h sem uso de IECA para começar o sacubitril/valsartana. Esse período de *wash out* serve para diminuir o risco de angioedema, e nenhum período é necessário para trocar de um BRA para INRA.<sup>10</sup>

### Betabloqueadores

Os betabloqueadores (BB) são fármacos de primeira linha no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), pois determinam benefícios clínicos na mortalidade global, na morte por IC e na morte súbita, além de melhorarem sintomas e reduzirem taxas de re-hospitalizações por IC.<sup>11-14</sup> Entre as opções, aqueles que mostraram resultados consistentes foram o bisoprolol,<sup>11</sup> o succinato de metoprolol<sup>12</sup> e o carvedilol.<sup>13</sup> Além desses, o nebivolol foi testado em pacientes com IC, acima de 70 anos, e reduziu o desfecho clínico primário (mortalidade total e hospitalização cardiovascular), porém não apresentou impacto estatisticamente significativo em mortalidade total isoladamente.<sup>15</sup> (Quadro 01)

### Quadro 1 – Recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2018.<sup>3</sup>

Bisoprolol, carvedilol e succinato de metoprolol para disfunção de VE sintomática para reduzir morbidade e mortalidade. Classe/Nível de Evidência (NE): I/A

Nebivolol para disfunção de VE sintomática em pacientes > 70 anos. Classe/NE: IIB/B

VE: ventrículo esquerdo.

O remodelamento reverso, o aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a consequente melhora dos sintomas de IC ocorrem apenas algumas semanas ou meses após a introdução do BB. É importante iniciar o tratamento com doses baixas, com aumento progressivo a cada 2 semanas, conforme tolerabilidade (monitorando bradicardia e piora dos sintomas de IC). Caso haja acentuação dos sintomas, o ajuste de diuréticos e vasodilatadores deve ser tentado antes de se reduzir ou suspender a dose dos BB. Os BB são indicados também em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo (VE) assintomática e no controle de frequência ventricular em pacientes com ICFer e fibrilação atrial (FA) crônica.<sup>3,16</sup>

#### Mecanismo de ação e farmacocinética

Como as catecolaminas exercem ações cronotrópicas e inotrópicas positivas, os antagonistas dos receptores fazem o oposto, diminuindo a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio. Quando a estimulação tônica dos receptores é baixa, esse efeito é correspondentemente modesto. Entretanto, quando o sistema nervoso simpático é ativado, como durante o exercício ou o estresse, os antagonistas dos receptores atenuam a elevação esperada na frequência cardíaca.<sup>2</sup>

Todos os BB disponíveis clinicamente são antagonistas competitivos. Os BB não seletivos bloqueiam os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$ , mas os cardioseletivos têm predileção pelo  $\beta_1$ . Alguns dos fármacos antagonistas  $\beta_1$  seletivos com uso clínico na IC são metoprolol, bisoprolol e nebivolol. Eles possuem apresentação via oral e boa biodisponibilidade; o metoprolol e o bisoprolol têm tempo de meia-vida de 3 a 4 horas; já o nebivolol, de 10 a 30 horas.<sup>2,17</sup>

Esses fármacos antagonizam os receptores  $\beta_1$  em doses de 50 a 100 vezes menores do que as necessárias para bloquear os receptores  $\beta_2$ . Essa cardioseletividade é significativa nas doses baixas e perdida nas doses elevadas<sup>2,17</sup>. Nesse contexto, pacientes com IC e algum grau de pneumopatia, incluindo os asmáticos, podem usar BB, contudo são preferíveis aqueles com maior seletividade  $\beta_1$  (como bisoprolol e nebivolol).<sup>3,7</sup>

Em relação ao carvedilol, este é um BB não seletivo, que antagoniza, além dos receptores  $\beta_1$ , os receptores  $\alpha_1$ , os quais, quando bloqueados, produzem vasodilatação periférica, reduzindo a pressão arterial. Esse fármaco também tem boa aceitação via oral, e seu tempo de meia-vida plasmática é de 7 a 10 horas.<sup>2,13</sup>

#### Efeitos adversos

No sistema cardiovascular, a bradicardia é a resposta normal ao bloqueio  $\beta$ ; contudo, em pacientes com defeito de condução atrioventricular, parcial ou completa, os antagonistas

$\beta$  podem causar bradiarritmias. Cautela particular deve ser dada aos pacientes que estão sob tratamento com outros fármacos, como verapamil ou antiarrítmicos, que podem impedir a função do nó sinoatrial e a adequada condução atrioventricular.<sup>7</sup> Na presença de bloqueios atrioventriculares, deve-se, primeiramente, reduzir ou suspender outros fármacos que atuem no nodo atrioventricular, como digoxina e amiodarona.<sup>3</sup>

Na função pulmonar, o principal efeito adverso é causado pelo bloqueio dos receptores  $\beta_2$ , na musculatura lisa brônquica. Isso pode ser particularmente perigoso em pacientes com doença broncoespástica.<sup>2</sup>

#### Aspectos práticos

- Os resultados benéficos dos BB podem se tornar aparentes apenas após vários meses de uso e, em alguns pacientes, ocorrer tardiamente (após 12 meses).<sup>3</sup>
- Alguns pacientes podem, no início do tratamento com BB, referir piora funcional discreta, mas devem ser encorajados a manter o uso da medicação.<sup>3</sup>
- A maioria dos pacientes com ICFer, particularmente aqueles em classe funcional menos avançada, podem ser tratados com BB por médicos não especialistas em IC.<sup>3</sup>
- Pacientes em classes funcionais mais avançadas devem ser reavaliados com visitas mais frequentes quando os BB são iniciados, podendo ter benefício de avaliação por especialista em IC.<sup>3</sup>
- Pacientes com pneumopatia – e mesmo os asmáticos – podem ser tratados com BB, dando-se preferência para aqueles com maior seletividade  $\beta_1$  (como bisoprolol e nebivolol).<sup>3,7</sup>
- Na presença de bloqueios atrioventriculares, deve-se, primeiramente, reduzir ou suspender outros fármacos que atuem no nodo atrioventricular, como digoxina e amiodarona.<sup>3</sup>
- Pode ocorrer retenção transitória de fluidos com o início ou aumento da titulação de BB, o que pode exigir avaliação da dosagem de diuréticos.<sup>3</sup>

#### Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

Os efeitos biológicos da aldosterona repercutem de forma significativa na fisiopatologia da IC, sendo de extrema importância a redução desse mineralocorticoide no tratamento dessa condição.<sup>18</sup>

Esses medicamentos estão indicados, na IC, para disfunção de VE sintomática, nas classes funcionais II a IV da New York Heart Association (NYHA), associados à terapêutica padrão com IECA ou BRA e BB,<sup>3</sup> com nível de evidência máximo (I-A).

A eplerenona, que tem uma ação mais seletiva, não está disponível no mercado brasileiro, mas seus resultados podem ser extrapolados para a espironolactona.<sup>19</sup>

### Mecanismo de ação e farmacocinética

A aldosterona, quando ligada aos receptores mineralocorticoides (MR), localizados na porção final do túbulo distal e no ducto coletor, induz a síntese de proteínas induzidas pela aldosterona (AIP), cujas consequências biológicas são a retenção de sódio e água, além da excreção de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>.<sup>2</sup>

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM – espironolactona e eplerona) inibem competitivamente a ligação da aldosterona aos MR e não são capazes de induzir a formação das AIP, bloqueando, assim, o efeito da aldosterona no organismo, o que melhora a função endotelial e a biodisponibilidade do óxido nítrico, com possíveis efeitos antiateroscleróticos, além de ter demonstrado uma redução da fibrose miocárdica.<sup>20</sup>

### Efeitos adversos

Por serem diuréticas e poupadoras de potássio, essas drogas podem ter efeitos colaterais como hipotensão, desidratação e hiponatremia, além da hipercalemia, sendo necessário o acompanhamento da calemia bem como o monitoramento regular de função renal.<sup>19</sup> Assim, elas devem ser evitadas em pacientes com > 2,5 mg/dL ou hipercalemia. A espironolactona possui, ainda, uma ação antiandrogênica e inibidora da esteroidogênese, podendo levar à ginecomastia e perda da libido,<sup>20</sup> o que não é tão comum na eplerenona, por ser mais seletiva.

### Aspectos práticos

- Cheque a função renal e os eletrólitos (particularmente o K<sup>+</sup>), especialmente após início/aumento da dose.<sup>9</sup>
- Considere a titulação da dose após 4 a 8 semanas.
- Se K<sup>+</sup> > 5,5 mmol/L ou creatinina > 2,5 mg/dL e taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, reduza a dose pela metade e monitore os exames de sangue.<sup>9</sup>
- Se K<sup>+</sup> > 6,0 mmol/L ou creatinina > 3,5 mg/dL e TFG < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, interrompa o ARM imediatamente e procure especialista.<sup>9</sup>

### Inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose

Recentemente, grandes avanços ocorreram em relação aos medicamentos antidiabéticos e para risco cardiovascular. Com isso, surgiu uma nova via de tratamento da ICFEr, diferente do bloqueio convencional do sistema: os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (iSGLT2).<sup>1</sup> Esses fármacos, inicialmente, demonstraram segurança cardiovascular em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com efeitos benéficos, como redução de eventos cardiovasculares, de mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC, utilizando a empagliflozina.<sup>2</sup> Posteriormente, em outros estudos, verificou-se benefício da classe se estendendo a canagliflozina,<sup>3</sup> dapagliflozina, empagliflozina, inclusive em pacientes não diabéticos,<sup>4,5</sup> e, por último, sotagliflozina (não disponível no Brasil).<sup>6</sup> (Quadro 2)

### Mecanismo de ação e farmacocinética

Os mecanismos subjacentes à proteção cardiovascular e os efeitos renais dos iSGLT2 em pacientes com e sem DM2 ainda não são totalmente compreendidos, sendo que vários mecanismos foram propostos.<sup>20</sup> Esses novos fármacos agem inibindo a reabsorção tubular renal de glicose, por meio da inibição dos receptores de SGLT2, presentes no túbulo contorcido proximal (TCP), promovendo glicosúria. A redução da glicemia também está relacionada com natriurese, diurese osmótica, perda modesta de peso, aumento do hematócrito e redução da pressão arterial. Os efeitos hemodinâmicos logo sobrevivem, pois, com melhora da função endotelial e vasodilatação, ocorre redução também a melhora de pré-carga e pós-carga, bem como da fibrose cardíaca.<sup>21</sup>

Essas drogas mostraram ter alta afinidade para SGLT2, baixa afinidade para SGLT1 (o que garante melhor tolerabilidade), boa biodisponibilidade via oral e tempo de meia-vida prolongado, permitindo a administração de dose oral uma vez ao dia. Além disso, a sua metabolização não apresenta metabólitos ativos; logo, também apresenta um perfil limitado de interações medicamentosas. Por último, não foram observadas alterações clinicamente relevantes na farmacocinética dessas drogas em pacientes com DM2, insuficiência renal ou insuficiência hepática leve/moderada.<sup>22</sup>

### Quadro 2 – Recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021 para uso de iSGLT2 no tratamento da ICFEr.<sup>3</sup>

Dapagliflozina ou empagliflozina estão indicadas em pacientes com ICFEr sintomáticos diabéticos ou não, já com fosse máxima otimizada de BB, antagonista da aldosterona, IECA/BRA ou INRA para reduzir desfechos cardiovasculares e progressão da disfunção renal. Classe/Nível de Evidência (NE): I/A

Canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina estão indicadas para prevenção de hospitalização por IC em pacientes com DM2 e que apresentam fatores de risco cardiovasculares para aterosclerose ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida. Classe/NE: I/A

Dapagliflozina ou empagliflozina estão indicadas como medicação antidiabética inicial, associadas ou não à metformina em pacientes com ICFEr. Classe/NE: I/A

Dapagliflozina ou empagliflozina estão indicadas em pacientes com ICFEr para prevenção da redução da função renal em pacientes com e sem diabetes, com TGF > 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Classe/NE: IIa/A

BB: betabloqueadores; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina; DM2: diabetes melito 2; IC: insuficiência cardíaca; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; INRA: inibidor da neprililina e receptores de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose; TGF: taxa de filtração glomerular.

## Artigo de Revisão

### Efeitos adversos

Os iSGLT2, no geral, apresentam bom perfil de tolerabilidade e não estão associados com muitos efeitos adversos, além de haver pouca chance de desenvolver hipoglicemia, apesar da glicosúria.<sup>10</sup> A glicosúria aumenta o risco de infecções do trato geniturinário, especialmente de infecções genitais (aumento de 4% em relação ao placebo), e de infecções do trato urinário (aumento de 1% em relação ao placebo).<sup>22</sup> Contudo, é válido destacar que, em geral, são infecções sem gravidade e que podem ser manejadas facilmente apenas com antibioticoterapia.<sup>22-24</sup> Por último, uma preocupação observada que ainda carece de comprovação em ensaios clínicos e precisa ser investigada mais intensamente é de uma tendência potencialmente perturbadora para um aumento da incidência de câncer de mama e bexiga.<sup>22,25</sup>

### Aspectos práticos

- Verifique a função renal ao iniciar a terapia e a monitore regularmente. Sabe-se que a TFG diminui ligeiramente após o início da terapia, mas os iSGLT2 parecem conferir renoproteção.<sup>9</sup>

- Monitore a glicemia regularmente, principalmente quando o paciente é diabético. Considere a modificação de outras drogas diabéticas.<sup>9</sup>

### Nitrato e Hidralazina

#### Mecanismo de ação

A associação hidralazina e nitrato possui efeitos vasodilatadores arteriais e venosos. Essa combinação tem a capacidade de diminuir a pré e a pós-carga, reduzir a tensão das paredes atrial e ventricular esquerda e melhorar a FEVE, além de induzir remodelamento reverso, já tendo demonstrado efeitos favoráveis na função ventricular esquerda e mortalidade associada à IC.<sup>26</sup> Além disso, a associação mantém um equilíbrio entre óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio (ROS), importante para a manutenção da saúde cardiovascular.<sup>3</sup> O estudo V-HeFT I (*Veterans Administration Cooperative Study*)<sup>27</sup> comprovou esses efeitos benéficos, com redução da mortalidade em comparação ao placebo, mas a associação não superou o benefício dos IECA, como foi posteriormente demonstrado no estudo V-HeFT II.<sup>28</sup>

Contudo, conforme o estudo A-HeFT (*African-American Heart Failure Trial*), a hidralazina e o nitrato demonstraram benefícios adicionais consideráveis em pacientes autodeclarados negros, em classe funcional III-IV da NYHA, já em tratamento clínico padrão, com redução de 33% da taxa de hospitalização e 43% da mortalidade total.<sup>29</sup>

#### Farmacocinética

No estudo A-HeFT, a dose inicial, disponível como uma dose fixa, foi de 37,5 mg da hidralazina e 20 mg do dinitrato de isossorbida, via oral, três vezes ao dia, com a dose máxima de 75 mg e 40 mg, três vezes ao dia, de acordo com tolerância e efeitos colaterais. No Brasil, não há dose fixa disponível, sendo sugerida a dose inicial de hidralazina de 25 mg associada

a 10 mg de nitrato, três vezes ao dia, sendo aumentada progressivamente até 100 mg por dia de hidralazina e 40 mg por dia de nitrato, também três vezes ao dia, ou até a dose máxima tolerada.<sup>21</sup>

#### Efeitos colaterais

Quanto aos efeitos colaterais, os mais comuns do nitrato estão relacionados à vasodilatação: hipotensão ortostática, taquicardia e cefaleia pulsátil. Os efeitos colaterais mais frequentes da hidralazina são cefaleia, náuseas, anorexia, palpitações, sudorese e rubor. Quando em doses mais altas, há uma pequena chance de desenvolvimento de síndrome semelhante ao lúpus eritematoso.<sup>1</sup>

#### Aspectos práticos

- A introdução dos vasodilatadores pode ser indicada para pacientes que apresentam piora da função renal e/ou hipercalemia com uso de IECA/BRAs, que não evoluem bem na vigência do tratamento medicamentoso otimizado ou que se documenta persistência de sinais de resistência periférica elevada.<sup>3</sup>

- Os nitratos sozinhos podem ser úteis para aliviar ortopneia, dispneia paroxística noturna, dispneia aos esforços ou angina em pacientes, mas seu uso contínuo está associado ao desenvolvimento de tolerância.<sup>10</sup>

#### Ivabradina

Em 1987, o Framingham Study mostrou que a frequência cardíaca (FC) ao longo de 30 anos de acompanhamento foi associada a todas as causas de mortalidade cardiovascular e coronariana.<sup>30</sup> Uma revisão de literatura apontou que a FC elevada está associada a um pior prognóstico em IC e pode ser considerada um alvo do tratamento.<sup>31</sup>

#### Mecanismo de ação

A ivabradina pode entrar como arsenal terapêutico da IC, uma vez que gera cronotropismo negativo ao inibir a atividade do marca-passo no nó sinoatrial pelo bloqueio seletivo da corrente If. Porém, não afeta a contratilidade do miocárdio, a repolarização ventricular ou a condução intracardíaca.<sup>1</sup>

O estudo SHIFT mostrou que a ivabradina, quando adicionada em pacientes com ritmo sinusal, com FC  $\geq 70$  bpm e FEVE  $\leq 35\%$  e ainda sintomáticos, apesar do tratamento medicamentoso usual, foi associada a redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, mas não a mortalidade cardiovascular ou por todas as causas.<sup>32</sup>

#### Farmacocinética

A dose inicial recomendada é de 5 mg duas vezes ao dia. Em pacientes nos quais existe a preocupação de que a redução da FC possa resultar em comprometimento hemodinâmico ou que tenham defeitos de condução, a dose inicial pode ser de 2,5 mg duas vezes ao dia. A dose deve ser ajustada a cada 2 semanas com o objetivo de atingir uma FC de 50-60 bpm com uma dose máxima de 7,5 mg duas vezes ao dia.<sup>33</sup>

O impacto da insuficiência renal na farmacocinética da ivabradina é mínimo, pois ela é metabolizada principalmente pelo citocromo p450 (CYP3A4) no fígado e no trato gastrointestinal.<sup>34,35</sup> A concentração plasmática atinge o pico em aproximadamente 1 h em jejum, e a ingestão de alimentos pode atrasar esse pico em 1 h. Foi demonstrado que a insuficiência hepática leve pode aumentar os níveis de ivabradina em até 20%,<sup>36</sup> sendo contraindicada em insuficiência hepática grave.<sup>32</sup>

### Efeitos adversos

Os efeitos colaterais mais comuns relatados com ivabradina na prática clínica são bradicardia, FA e fosfenos.<sup>37</sup> No estudo SHIFT, 5% dos pacientes apresentaram bradicardia sintomática, e o fármaco foi associado a pequeno aumento na incidência de FA. Por isso, deve-se repensar o uso em pacientes que apresentam FA paroxística.<sup>32</sup> Embora não se considere que prolonga o intervalo QT, a ivabradina foi associada a *torsades de pointes* em modelos experimentais e em associação com outros medicamentos,<sup>39-42</sup> devendo-se ter cautela quando usado em conjunto com medicamentos que prolongam o intervalo QT. A ivabradina não deve ser usada durante gravidez.

### Aspectos práticos:<sup>9</sup>

- Monitore a FC, a pressão arterial e o estado clínico.
- Comece com uma dose inicial de 5 mg duas vezes ao dia.
- A dose diária pode ser aumentada, diminuída ou interrompida, dependendo da FC em repouso do paciente. Se a FC em repouso estiver entre 50 e 60 batimentos por minuto, a dose atual deve ser mantida.
- Titular as doses a cada 2 semanas, se possível, objetivando a dose-alvo ou então a dose mais alta tolerada, com base na FC em repouso.
- O tratamento deve ser reduzido ou interrompido se a FC em repouso diminuir persistentemente abaixo de 50 bpm ou se ocorrerem sintomas de bradicardia.
- Se um paciente desenvolver FA persistente/contínua durante a terapia com ivabradina, a droga deve ser interrompida.
- Os fenômenos visuais são geralmente transitórios e desaparecem durante os primeiros meses de tratamento com ivabradina e não estão associados a disfunção retiniana grave. No entanto, se resultarem em desconforto ao paciente, a descontinuação da ivabradina deve ser considerada.
- Em caso de intolerância à lactose ou galactose (componente do comprimido de ivabradina), se ocorrerem sintomas, pode ser necessário interromper o medicamento.

### Digoxina

O estudo DIG randomizou 6.800 pacientes com ICFer para receberem digoxina ou placebo e mostrou que a droga não reduz a mortalidade, mas diminui as hospitalizações por IC.<sup>41</sup> Consequentemente, as diretrizes recomendam que a digoxina seja considerada um adjuvante na terapia otimizada em pacientes sintomáticos com ICFer. Se o paciente estiver em ritmo sinusal, utiliza-se preferencialmente a ivabradina, porém,

se estiver em FA, somente a digoxina pode ser utilizada,<sup>3,33</sup> embora exista controvérsia considerável sobre a segurança do uso da digoxina em pacientes com FA.<sup>43</sup>

### Mecanismo de ação

A digoxina é um glicosídeo cardíaco que pertence à classe dos digitálicos. Ela tem dois mecanismos de ação. A inibição da bomba Na-K ATPase induz um aumento no sódio intracelular, seguido de uma relativa redução da expulsão de cálcio do sarcômero, causando um aumento na contratilidade cardíaca. O outro mecanismo engloba a inibição do nó atrioventricular (NAV). A elevação dos níveis de cálcio leva ao prolongamento da fase 4 e fase 0 do potencial de ação cardíaco, aumentando, assim, o período refratário do NAV. Além disso, a droga estimula o sistema nervoso parassimpático, diminuindo a condução elétrica no NAV e a FC.<sup>1,44</sup>

### Farmacocinética

Todos os glicosídeos cardíacos são amplamente distribuídos para os tecidos, inclusive para o sistema nervoso central (SNC). Quase dois terços da digoxina são excretados inalterados pelos rins. Sua depuração renal é proporcional à depuração da creatinina, com meia-vida de 36 a 40 horas nos pacientes com função renal normal (Tabela 1).<sup>1,44</sup> É necessário ajuste de dose na deficiência da função renal. Corticosteroides e diuréticos causam depleção de potássio e aumentam a toxicidade da digoxina.<sup>45,46</sup>

### Efeitos adversos

A toxicidade da digoxina é clinicamente relevante, pois pode levar a arritmias cardíacas fatais.<sup>47</sup> Análise *post-hoc* de um ensaio clínico sugere que níveis séricos acima de 1,2 ng/mL estão associados com risco aumentado de morte em pacientes com FA.<sup>48</sup> No entanto, a toxicidade pode ocorrer em níveis mais baixos no contexto de outros fatores de risco, como baixo peso corporal, idade avançada, diminuição da função renal e hipocalcemia.<sup>49,50</sup>

A incidência de efeitos colaterais é estimada em até 20%, dos quais cerca de 50% relacionam-se com sintomas cardíacos (como arritmias e bloqueio atrioventricular de 1º grau), 25% consistem de sintomas do trato gastrointestinal (anorexia, náusea, vômito) e o restante são manifestações do SNC (dor de cabeça, mal-estar, fadiga, desorientação) e outros efeitos colaterais. A digoxina é contraindicada nas seguintes condições: infarto agudo do miocárdio, hipersensibilidade ao medicamento, fibrilação ventricular, miocardite, hipomagnesemia, hipocalcemia e síndrome de Wolf-Parkinson-White.<sup>50</sup> O uso de digoxina parece ser seguro na gestação.<sup>3</sup>

### Aspectos práticos:<sup>10</sup>

- Em pacientes recebendo digoxina, o potássio sérico e a creatinina devem ser medidos quando houver aumento de dose da digoxina ou introdução de medicamentos que possam causar interações, haja vista o risco de toxicidade com a digoxina.

## Artigo de Revisão

- Pacientes com alteração da função renal, idosos, com baixo peso corporal e mulheres estão em risco aumentado de toxicidade pela digoxina e requerem monitoramento mais frequente.

- Níveis de digoxina de rotina não são necessários para avaliar a toxicidade da digoxina e não devem ser usados para orientar a terapia crônica.

### Diuréticos na insuficiência cardíaca

A maioria dos pacientes com ICFer necessita de um diurético para controlar os sintomas de congestão, principalmente se estiver agudamente descompensada.<sup>51</sup> Os diuréticos de alça (especialmente a furosemida) são os agentes preferidos, embora o uso de tiazídicos em pacientes com pouca resposta a doses crescentes de diurético de alça tem sido recomendado em estudos observacionais e ensaios de pequeno porte.<sup>52</sup> (Quadro 3) Os principais efeitos adversos dos diuréticos são depleção de volume e/ou de eletrólitos, além de que a diurese excessiva pode predispor à hipotensão e à lesão renal aguda. Alguns pacientes podem se beneficiar de um regime de ajuste diurético, no qual eles registram seu peso corporal diariamente, e a dosagem é ajustada se o peso aumentar ou diminuir além de um intervalo específico.<sup>7</sup>

No entanto, é importante destacar que esses diuréticos são drogas sintomáticas, considerando que nenhum ensaio clínico randomizado demonstrou aumento de sobrevida com seu uso em pacientes com IC crônica ambulatorial.<sup>3</sup> Além disso, estudos observacionais têm demonstrado potenciais efeitos deletérios do uso crônico e continuado dos diuréticos sobre o SRAA,<sup>54,55</sup> sugerindo associação com piores desfechos clínicos. Por isso, recomenda-se sempre o uso da menor dose terapêutica necessária com o uso continuado de diuréticos.<sup>53</sup> (Tabela 2)

### Diuréticos de alça

Comparados com todas as outras classes de diuréticos, esses fármacos apresentam a maior eficácia na mobilização de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  do organismo. Eles produzem abundante quantidade de urina, porque agem no ramo ascendente espesso da alça de Henle, local no qual, comparativamente aos outros sítios do néfron, ocorre a maior taxa de reabsorção. A furosemida é a mais usada do grupo.<sup>2,17</sup> O ácido etacrínico apresenta uma curva dose-resposta mais íngreme do que a furosemida, mas apresenta mais efeitos adversos do que os observados com os outros diuréticos de alça, e, por isso, seu uso é limitado. A bumetanida é muito mais potente que a furosemida.

### Mecanismo de ação

Esses fármacos inibem a atividade do cotransportador  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  no ramo ascendente espesso da alça de Henle – por isso, são chamados de diuréticos de alça. Esse é o mecanismo mais eficaz em promover diurese, sendo responsável pela reabsorção de 25 a 30% do  $\text{NaCl}$  filtrado. Por exemplo, embora o TCP reabsorva cerca de 65% do  $\text{Na}^+$  filtrado, os diuréticos que atuam apenas nesse túbulo possuem eficácia limitada porque o ramo ascendente espesso reabsorve grande parte do material rejeitado. Além disso, aqueles que atuam predominantemente em locais após o ramo ascendente espesso (como no túbulo contorcido distal [TCD] e túbulo coletor) apresentam eficácia limitada, haja vista que apenas uma menor porcentagem da carga de  $\text{Na}^+$  filtrado alcança esses locais mais distantes.<sup>2,17</sup>

### Farmacocinética

Aproximadamente 65% da furosemida é excretada inalterada na urina, e o restante é conjugado com ácido glicurônico nos rins. Dessa forma, em pacientes com doença

**Tabela 1 – Dosagem Recomendada**

Dose recomendada da digoxina de acordo com a TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	
TFG ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Dose mg/dia
>90	0,25
60 a 90	0,125
30 a 60	0,125 em dias alternados
<30	Não usar

Fonte: adaptado de DiDomenico et al.<sup>51</sup>

**Quadro 3 – Recomendações da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2018.<sup>3</sup>**

Diuréticos de alça para controle de congestão. Classe/Nível de Evidência (NE): I/C
Diurético tiazídico associado ao diurético de alça para controle de congestão persistente, apesar de terapêutica otimizada e incrementos na dose de diurético de alça. Classe/NE: I/B <sup>53</sup>
Início de diuréticos na ICFer assintomática. Classe/NE: III/C
ICFer: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

**Tabela 2 – Diuréticos mais frequentemente utilizados na insuficiência cardíaca descompensada. Fonte: Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca, 2018**

Medicamento	Via	Intervalo	Dose mínima	Dose máxima
<b>Diuréticos de alça</b>				
Furosemida	EV/VO	4/4 h-6/6 h Variável	20 mg 40 mg	240 mg 240 mg
Bumetanida	EV	6/6 h	0,5-2 mg	10 mg
<b>Tiazídicos</b>				
Hidroclorotiazida	VO	12/12 h - 24/24 h	25 mg	100 mg
Clortalidona	VO	12/12 h - 24/24 h	12,5 mg	50 mg
Indapamida	VO	24/24 h	2,5 mg	5 mg

EV: endovenosa; VO: via oral.

renal e sem doença hepática, a meia-vida de eliminação da furosemida é prolongada. Em contraste, a bumetanida e a torasemida apresentam significativo metabolismo hepático, de modo que as suas meias-vidas podem ser prolongadas na presença de doença hepática.<sup>2,17,56</sup> (Tabela 3)

A disponibilidade oral média da furosemida é de aproximadamente 60%, e a resposta natriurética é rápida, com pico de ação em 20 a 30 minutos e com duração de 4 a 6 horas.<sup>57</sup> A torasemida e a bumetanida apresentam tempo de meia-vida e duração relativamente semelhantes; no entanto, elas são mais potentes e têm uma maior biodisponibilidade (entre 60 a 80%).<sup>58</sup> Como uma classe, os diuréticos de alça possuem meia-vida de eliminação curta e não estão disponíveis preparações para liberação prolongada. Por conta disso, para que sejam mantidos em concentrações adequadas no lúmen tubular, é necessário que os intervalos entre as administrações do medicamento sejam curtos.<sup>7</sup>

### Efeitos adversos

Os diuréticos de alça atuam rapidamente e produzem mudanças na composição da urina, aumentando o volume que é excretado. Em relação aos eletrólitos, esses fármacos espoliam bastante  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  e  $\text{K}^+$ , podendo espoliar também  $\text{Mg}^{+2}$ , especialmente em idosos. Principalmente no caso da hiponatremia, a consequência de ter menos  $\text{Na}^+$  chegando ao TCD e ao túbulo coletor, em última análise, pode desencadear uma alcalose metabólica hipoclorêmica e hipocalêmica.<sup>57</sup>

Além disso, outro clássico efeito adverso associado a essa classe é a ototoxicidade (em geral reversível). Ela surge como zumbido, comprometimento da audição, surdez, vertigem e sensação de ouvido entupido. Comumente, está mais relacionada no caso de administração intravenosa dessa classe de fármacos ou então no caso de associação com outros medicamentos capazes de fazer isso, como aminoglicosídeos.<sup>2,17</sup>

Vale destacar que os diuréticos de alça também podem interferir na homeostase de outros metabólitos, por exemplo, o ácido úrico (com hiperuricemia, podendo provocar gota em alguns casos), a glicose (com hiperglicemia)

e o colesterol (com aumento dos níveis plasmáticos, especialmente de LDL).<sup>2,56</sup>

Pessoas com hipersensibilidade às sulfonamidas têm contraindicação ao uso dos diuréticos de alça derivados destas. Além disso, algumas medicações podem interferir na sua eficácia, como o caso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).<sup>2</sup>

### Tiazídicos

#### Mecanismo de ação

Os derivados tiazídicos aumentam a diurese atuando principalmente no TCD, diminuindo a reabsorção de  $\text{Na}^+$  através da inibição de um cotransportador  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  na membrana luminal dos túbulos.<sup>2,17,56</sup>

Esse aumento do débito urinário tem como consequência também o aumento da excreção urinária de alguns outros elementos, entre eles o  $\text{K}^+$  e o  $\text{Mg}^{+2}$ , especialmente nos idosos. O motivo para a hipocalcemia é o fato de que os inibidores do cotransportador  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  promovem um filtrado mais concentrado em  $\text{Na}^+$  e consequentemente aumentam a excreção urinária de  $\text{K}^+$ , graças ao mecanismo de troca que ocorre no túbulo coletor (discutido na seção sobre os antagonistas do mineralocorticoides). Já a hipomagnesemia é um efeito que particularmente acompanha a população idosa, pois a administração desses fármacos causa magnesiúria através de um mecanismo pouco compreendido.<sup>17</sup>

Em relação aos eletrólitos que são poupados, o  $\text{Ca}^{+2}$  tem sua excreção diminuída, porque a administração crônica dos tiazídicos promove uma depleção de volume que exige uma reabsorção proximal mais intensa, mas também pelo próprio efeito da classe em aumentar a reabsorção deste cátion no TCD.

#### Farmacocinética

Em relação à farmacocinética dos diuréticos tiazídicos, é importante destacar que pode ser muito variável, a depender do fármaco em questão (Tabela 4), mas, de forma

## Artigo de Revisão

**Tabela 3 – Inibidores do cotransportador Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> (diuréticos de alça)**

Fármaco	Potência relativa	Disponibilidade oral	Meia-vida (horas)	Via de eliminação
Furosemida	1	~60%	~1,5 h	~65% R ~35% M <sup>a</sup>
Bumetanida	40	~80%	~0,8 h	~62% R ~38% M

<sup>a</sup> Para furosemida, o metabolismo acontece principalmente nos rins. R: excreção renal do fármaco intacto; M: metabolismo.

**Tabela 4 – Inibidores do cotransportador Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> (tiazídicos e semelhantes)**

Fármaco	Potência relativa	Disponibilidade oral	Meia-vida (horas)	Via de eliminação
Hidroclorotiazida	1	~70%	~2,5 h	R
Clortalidona	1	~65%	~47h	~65% R ~10% B ~25% U
Indapamida	20	~93%	~14h	M

R: excreção renal do fármaco intacto; M: metabolismo; B: excreção do fármaco intacto na bile; U: via de eliminação desconhecida.

geral, a excreção máxima da carga de Na<sup>+</sup> é apenas 5%, porque cerca de 90% da carga de Na<sup>+</sup> filtrada é reabsorvida antes de alcançar o TCD. A hidroclorotiazida, uma das principais representante da classe, apresenta absorção intestinal de 65%, ligação proteica plasmática de 40% e meia-vida de eliminação de aproximadamente 10 horas, sendo 95% da dose eliminados inalterados por via urinária. A duração da ação da hidroclorotiazida é de 18-24 horas. A absorção intestinal dessa droga pode estar diminuída em pacientes com IC. A ação natriurética dos tiazídicos diminui rapidamente quando a TFG for menor que 30 mL/minuto, e essas drogas se tornam inefetivas quando a TFG estiver abaixo de 10 mL/minuto.<sup>2,17,58</sup>

### Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais graves dos tiazídicos estão relacionados com anormalidades do equilíbrio de fluido e eletrólitos. Esses efeitos adversos incluem depleção do volume extracelular, hipotensão, hipopotassemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalose metabólica e hipomagnesemia.<sup>56</sup> Esses diuréticos também mostram que podem interferir no metabolismo de outros compostos, explicando o surgimento de hiperuricemia, hiperglicemia e hiperlipemia.<sup>2,17</sup>

A hipopotassemia pode estar relacionada à redução da secreção de insulina, e isso explica as alterações no metabolismo da glicose, como o aumento da sua tolerância. Portanto, o controle do diabetes pode ser prejudicado durante a terapia. Além disso, os tiazídicos podem causar aumento de 5 a 15% na concentração sérica de colesterol, bem como aumento de lipoproteínas séricas de baixa densidade.<sup>2,17</sup>

Raramente os diuréticos tiazídicos provocam distúrbios do SNC (por exemplo, vertigem, parestesias, xantopsia e fraqueza), do trato gastrointestinal (por exemplo, anorexia, náuseas, vômitos, câibras, diarreia, constipação, colecistite

e pancreatite), hematológicas (por exemplo, discrasias sanguíneas) e dermatológicas (por exemplo, fotossensibilidade e exantemas).<sup>2</sup>

Os diuréticos tiazídicos são contraindicados a pessoas hipersensíveis às sulfonamidas. Em relação às interações medicamentosas, eles podem reduzir os efeitos dos anticoagulantes, agentes uricosúricos usados para tratar gota, sulfonilureias e insulina e podem aumentar os efeitos dos anestésicos, diazóxido, glicosídeos, digitálicos, lítio, diuréticos de alça e vitamina D.

A efetividade dos diuréticos tiazídicos pode ser reduzida por AINEs, inibidores não seletivos ou seletivos da COX-2. A anfotericina B e os corticosteroides aumentam o risco de hipopotassemia induzida por esses diuréticos. Uma interação medicamentosa potencialmente letal ocorre entre os diuréticos tiazídicos e a quinidina, pois o prolongamento do intervalo QT causado pela quinidina pode levar ao desenvolvimento de *torsades de pointes* (uma taquicardia ventricular polimórfica).<sup>2</sup>

### Aspectos práticos (diuréticos de alça e tiazídicos)

- Verifique a função renal e os eletrólitos, particularmente naqueles pacientes em uso combinado de diuréticos de alça e tiazídicos.

- Inicie com uma dose baixa, mas ajuste uma dose eficaz para alcançar uma diurese satisfatória, com redução de peso corporal entre 0,75 a 1,0 kg/dia.<sup>9</sup>

- O ajuste de dose deve ser de acordo com sintomas e/ou sinais de congestão, pressão arterial e função renal, objetivando sempre a menor dose possível para manter a euvolemia – o “peso seco” do paciente.<sup>9</sup>

- Lembre-se de que a diurese excessiva é mais perigosa do que o edema em si, pelo risco de hipovolemia e hipocalemia principalmente.<sup>9</sup>

- Acompanhe os valores séricos de ureia, creatinina e K<sup>+</sup> entre 1 a 2 semanas após o início e após qualquer aumento na dose.<sup>9</sup>

## Contribuição dos autores

Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Figueiredo VMS, Santos JVS, Bogéa BCA, Oliveira AG, Figueiredo Neto JA; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Figueiredo Neto JA.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Referências

1. Katzung BG, Trevor AJ. Farmacologia básica e clínica. Porto Alegre: AMGH; 2017.
2. Brunton, LI, Chabner BA, Knollmann BC. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12th ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
3. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
4. Colucci WS, Gottlieb SS, Yeon SB. Overview of the Management of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Adults. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020.
5. Meyer TE. Initial Pharmacologic Therapy of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Adults. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
6. Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis JB. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: A Review. Curr Hypertens Rep. 2018;20(7):55. doi: 10.1007/s11906-018-0859-x.
7. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. JAMA. 2020;324(5):488-504. doi: 10.1001/jama.2020.10262.
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition Versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
10. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. Can J Cardiol. 2017;33(11):1342-433. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022.
11. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353(9146):9-13.
12. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353(9169):2001-7.
13. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. N Engl J Med. 2001;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
14. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of Carvedilol and Metoprolol on Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised Controlled Trial. Lancet. 2003;362(9377):7-13. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13800-7.
15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized Trial to Determine the Effect of Nebivolol on Mortality and Cardiovascular Hospital Admission in Elderly Patients with Heart Failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26(3):215-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115.
16. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondésert B, et al. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. JACC Heart Fail. 2017;5(2):99-106. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.015.
17. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Farmacologia Ilustrada. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.
18. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System to Clinical State in Congestive Heart Failure. Circulation. 1981;63(3):645-51. doi: 10.1161/01.cir.63.3.645.
19. Jaisser F, Farman N. Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology: Toward New Paradigms in Clinical Pharmacology. Pharmacol Rev. 2016;68(1):49-75. doi: 10.1124/pr.115.011106.
20. Figueiredo Neto JA. Insuficiência Cardíaca DEIC – SBC. 1. ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022.
21. Leeuw AE, de Boer RA. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition: Cardioprotection by Treating Diabetes-A Translational Viewpoint Explaining its Potential Salutary Effects. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2016;2(4):244-55. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw009.
22. Scheen AJ. Evaluating SGLT2 Inhibitors for Type 2 Diabetes: Pharmacokinetic and Toxicological Considerations. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2014;10(5):647-63. doi: 10.1517/17425255.2014.873788.
23. Taylor SR, Harris KB. The Clinical Efficacy and Safety of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. Pharmacotherapy. 2013;33(9):984-99. doi: 10.1002/phar.1303.
24. Bailey CJ. Renal Glucose Reabsorption Inhibitors to Treat Diabetes. Trends Pharmacol Sci. 2011;32(2):63-71. doi: 10.1016/j.tips.2010.11.011.
25. Ferrannini E, Solini A. SGLT2 Inhibition in Diabetes Mellitus: Rationale and Clinical Prospects. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(8):495-502. doi: 10.1038/nrendo.2011.243.

## Artigo de Revisão

26. Nylczas N, Dékány M, Muk B, Szabó B. Combination of Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate in the Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:31-45. doi: 10.1007/5584\_2017\_112.
27. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, 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. doi: 10.1056/NEJM198606123142404.
28. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, 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. doi: 10.1056/NEJM199108013250502.
29. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934.
30. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart Rate and Cardiovascular Mortality: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1987;113(6):1489-94. doi: 10.1016/0002-8703(87)90666-1.
31. Oliva F, Sormani P, Contri R, Campana C, Carubelli V, Cirò A, et al. Heart Rate as a Prognostic Marker and Therapeutic Target in Acute and Chronic Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2018;253:97-104. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.09.191.
32. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-Controlled Study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
34. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, Resplandy G, Funck-Brentano C, Jaillon P. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of the Effects of Ivabradine, A Direct Sinus Node Inhibitor, On Heart Rate in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(2):192-203. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90153-9.
35. Fox K, Ford I, Ferrari R. Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2435. doi: 10.1056/NEJMc1413158.
36. Bocchi EA, Salemi VMC. Ivabradine for Treatment of Heart Failure. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):393-402. doi: 10.1080/14740338.2019.1612873.
37. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, Bourke JP, Teare MD, Keavney BD. Atrial Fibrillation Associated with Ivabradine Treatment: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart*. 2014;100(19):1506-10. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305482.
38. Frommeyer G, Weller J, Ellermann C, Leitz P, Kochhäuser S, Lange PS, et al. Ivabradine Aggravates the Proarrhythmic Risk in Experimental Models of Long QT Syndrome. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19(2):129-35. doi: 10.1007/s12012-018-9482-y.
39. Hancox JC, Melgari D, Dempsey CE, Brack KE, Mitcheson J, Ng GA. hERG Potassium Channel Inhibition by Ivabradine May Contribute to QT Prolongation and Risk of Torsades de Pointes. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(4):177-9. doi: 10.1177/2042098615595546.
40. Mittal SR. Slow Junctional Rhythm, QTc Prolongation and Transient Torsades De-Pointes Following Combined Use of Ivabradine, Diltiazem and Ranolazine. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(5):426-7.
41. Cocco G, Jerie P. Torsades de Pointes Induced by the Concomitant Use of Ivabradine and Azithromycin: An Unexpected Dangerous Interaction. *Cardiovasc Toxicol*. 2015;15(1):104-6. doi: 10.1007/s12012-014-9274-y.
42. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
43. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for Atrial Fibrillation and Atrial Flutter: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomised Clinical Trials. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193924. doi: 10.1371/journal.pone.0193924.
44. Ren Y, Ribas HT, Heath K, Wu S, Ren J, Shriwas P, et al. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase-Targeted Cytotoxicity of (+)-Digoxin and Several Semisynthetic Derivatives. *J Nat Prod*. 2020;83(3):638-48. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01060.
45. Kau MM, Kan SF, Wang JR, Wang PS, Lau YT, Wang SW. Acute Effects of Digoxin on Plasma Aldosterone and Cortisol in Monkeys. *Metabolism*. 2009;58(1):55-61. doi: 10.1016/j.metabol.2008.08.006.
46. Wang MT, Su CY, Chan AL, Lian PW, Leu HB, Hsu YJ. Risk of Digoxin Intoxication in Heart Failure Patients Exposed to Digoxin-Diuretic Interactions: A Population-Based Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(2):258-67. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03687.x.
47. David MNV, Shetty M. Digoxin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556025/>.
48. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-74. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
49. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and Toxicology-A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;79:103400. doi: 10.1016/j.etap.2020.103400.
50. Fu JL, Yu Q, Li MD, Hu CM, Shi G. Deleterious Cardiovascular Effect of Exosome in Digitalis-Treated Decompensated Congestive Heart Failure. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020;34(5):e22462. doi: 10.1002/jbt.22462.
51. DiDomenico RJ, Bress AP, Na-Thalang K, Tsao YY, Groo VL, Deyo KL, et al. Use of a Simplified Nomogram to Individualize Digoxin Dosing versus Standard Dosing Practices in Patients with Heart Failure. *Pharmacotherapy*. 2014;34(11):1121-31. doi: 10.1002/phar.1480.
52. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic Strategies in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
53. Dormans TP, Gerlag PG. Combination of High-dose Furosemide and Hydrochlorothiazide in the Treatment of Refractory Congestive Heart Failure. *Eur Heart J*. 1996;17(12):1867-74. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014805.
54. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction Between Loop Diuretic-Associated Mortality and Blood Urea Nitrogen Concentration in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):375-82. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.052.
55. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of Loop Diuretic Dose to Mortality In Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2006;97(12):1759-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.072.
56. Brater DC. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci*. 2000;319(1):38-50. doi: 10.1097/00000441-200001000-00004.
57. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Formiga F. Tratamiento con diuréticos en la insuficiencia cardíaca aguda. *Med Clin (Barc)*. 2014;142 (Suppl 1):36-41. doi: 10.1016/S0025-7753(14)70081-8.
58. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):757-64. doi: 10.2215/CJN.04330418.

