

Tratamento Farmacológico do Paciente com Insuficiência Cardíaca Avançada: Recomendações e Desafios

Pharmacological Treatment in Patients with Advanced Heart Failure: Recommendations and Challenges

Fernanda Scussel¹ 

Santa Casa de Misericórdia de Curitiba,¹ Curitiba, PR – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca é uma condição altamente prevalente, e uma série de novas terapêuticas vêm surgindo nos últimos anos, melhorando a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, concomitante a uma maior complexidade do seu manejo. Em se tratando de pacientes com insuficiência cardíaca avançada, ou seja, com sintomas limitantes persistentes e internações recorrentes, a condução dos casos costuma ser ainda mais desafiadora, pois além de muitas vezes apresentarem características que os excluíam da maioria dos estudos clínicos, apresentam uma série de dificuldades para a otimização das terapias, principalmente por hipotensão sintomática e disfunção renal, mas também por dificuldade de aderência à crescente lista de medicamentos, custos elevados, e baixa compreensão da sua própria doença. O conceito em voga atualmente é de que a otimização terapêutica, incluindo as 4 drogas fundamentais no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina/inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina, betabloqueadores, antagonistas do receptor da aldosterona e inibidores do cotransportador sódio-glicose 2) seja realizado de maneira rápida, em até 4 semanas após o diagnóstico ou internação por descompensação, caso o paciente não estivesse em uso das 4 classes. Este pode ser um objetivo um pouco “ousado” quando se trata de pacientes em estágios mais avançados. Nesses casos algumas estratégias podem ajudar para que se atinja o melhor tratamento possível tolerado, com bom controle de sintomas e melhora da sobrevida. Além disso, a intolerância ao tratamento clínico é também um marcador de doença avançada por si só e deve motivar o encaminhamento para centros especializados em insuficiência cardíaca avançada sempre que possível.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição altamente prevalente, para a qual uma série de tratamentos

farmacológicos e dispositivos têm sido desenvolvidos, com melhora importante na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes. A despeito disso, uma parcela dos pacientes segue o curso natural da doença, atingindo estágios mais avançados, definido por estágio D.¹ E, mesmo os pacientes que inicialmente beneficiam-se das terapias disponíveis podem em algum momento progredir para a forma avançada.

As definições de IC avançada são diversas, de acordo com a fonte analisada, mas todas convergem na questão de sintomas graves persistentes (classe funcional da New York Heart Association [NYHA CF] III a IV) e internações repetidas, a despeito de terapia otimizada máxima tolerada.²⁻⁵ É necessário ressaltar que o conceito de IC avançada vai além da presença de disfunção ventricular esquerda, uma vez que pacientes com fração de ejeção (FE) preservada também podem ser caracterizados como tal, bem como cardiopatias congênitas, doenças valvares graves sem possibilidade de intervenção e disfunção isolada de ventrículo direito.³ Entretanto, as opções terapêuticas discutidas no texto a seguir aplicam-se aos pacientes com FE reduzida. Outro ponto de convergência na maioria dos documentos que tratam de IC avançada é a questão da intolerância à otimização terapêutica máxima, geralmente por hipotensão sintomática e disfunção renal, com ou sem hipercalemia. Ademais, outras questões frequentemente presentes nesse grupo de pacientes também dificultam a otimização clínica, como sugerem as diretrizes,^{3,6-8} como por exemplo idade avançada, comorbidades associadas e polifarmácia, com consequente dificuldade de aderência, além do crescente custo.

O objetivo desta revisão é trazer dados de evidências sobre o tratamento farmacológico nesse grupo específico de pacientes, bem como seus desafios na prática clínica diária.

Tratamento farmacológico clássico

De maneira geral, pacientes com características de doença mais avançada acabam sub-representados na maioria dos estudos clínicos. No estudo PARADIGM-HF, que randomizou mais de 8 mil pacientes com FE < 40% (mudado posteriormente para $\leq 35\%$) para receberem sacubitril/valsartana (S/V) ou enalapril, e que mostrou redução importante em mortalidade por todas as causas, mortes por causa cardiovascular e hospitalização por IC, além de redução de morte súbita, menos de 1% dos pacientes foram categorizados como NYHA CF IV.⁹ Aproximadamente 20% dos pacientes triados para o período de *run-in* (4 a 6 semanas para testar a tolerância ao

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Tratamento Farmacológico.

Correspondência: Fernanda Scussel •

Rua Nunes Machado, 471, apto 1402. CEP 80250-000, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: ferscussel@gmail.com

Artigo recebido em 29/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 25/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220021>

medicamento) não puderam ser incluídos por intolerância à dose alvo da medicação, por hipotensão ou piora da função renal. No PIONEER, que avaliou o uso de S/V em pacientes com IC descompensada, apenas 9% eram NYHA CF IV.¹⁰

O estudo LIFE foi desenvolvido para tentar preencher essa lacuna em relação ao uso de S/V em pacientes com IC avançada (definido por FE $\leq$ 35%, NYHA CF IV, BNP $\geq$ 250 pg/mL ou NT-proBNP $\geq$ 800 pg/mL e $\geq$ 1 achado(s) objetivo(s) de doença avançada).¹¹ Os pacientes foram randomizados para receberem S/V ou valsartana isoladamente, após um período de *run-in* de 7 dias para avaliar tolerância à dose inicial de S/V de 24/26 mg duas vezes ao dia. O desfecho primário incluía a mudança proporcional no NT-proBNP em 24 semanas, avaliada pela área sob a curva. Os desfechos secundários incluíam mortalidade cardiovascular, hospitalização por IC, hipotensão e outros marcadores de tolerância ao medicamento. O estudo precisou ser interrompido precocemente por conta da pandemia de COVID-19, e a análise dos resultados foi realizada com os 335 pacientes incluídos até o momento da interrupção (objetivo inicial eram 400 pacientes). Não houve diferença entre os grupos em nenhum dos desfechos avaliados, e a dose atingida da medicação foi $<$ 50% da dose alvo para ambos os grupos. Apesar das limitações do estudo, pode-se começar a entender que esse grupo de pacientes tem de fato suas peculiaridades em relação ao manejo, não devendo ser tratados da mesma maneira que pacientes em estágios mais iniciais. A intolerância ao tratamento clínico deve motivar o referenciamento para centros especializados em IC avançada, para avaliar a indicação de outras terapias (não farmacológicas).

Dentre os estudos avaliando os efeitos dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) em pacientes com IC e FE reduzida, com ou sem diabetes tipo 2, menos de 1% dos pacientes no DAPA-HF¹² eram em NYHA CF IV. Comparado a este, pacientes incluídos no EMPEROR-REDUCED¹³ apresentavam menor FE, maiores níveis de NT-proBNP e taxa de filtração glomerular (TFG) menor, refletindo uma população de maior gravidade. Metanálise que incluiu os dois estudos mostrou redução de 13% em mortalidade por todas as causas, de 14% em mortalidade cardiovascular, além de importante redução em hospitalizações por IC, já demonstrada pelos dois estudos individualmente. No entanto, em análise de subgrupos, o efeito mostrou-se atenuado, embora ainda significativo, em pacientes em NYHA CF III a IV.¹⁴ Por serem medicações com efeitos modestos na pressão arterial, além de excelente perfil de segurança, costumam ser bem toleradas mesmo por pacientes mais limítrofes. O uso inicial dessas medicações tem sido proposto, juntamente com o betabloqueador, como primeira etapa nos pacientes virgens de tratamento, ou que tiveram o tratamento suspenso por uma descompensação mais grave, pois graças ao seu efeito natriurético, pode ajudar a contrabalancear os sintomas de piora clínica que podem surgir no início da terapia com betabloqueador.¹⁵

Para os tratamentos mais antigos para IC, dispomos de alguns estudos que incluíam pacientes ambulatoriais em estágios mais avançados,¹⁶⁻²⁰ mostrando resultados

consistentes de benefício. O estudo COPENICUS¹⁷ foi o maior estudo que avaliou pacientes com NYHA CF III a IV e FE $<$ 25%, com redução expressiva em mortes e hospitalização por IC, além de boa tolerância dos pacientes ao medicamento. Metanálise de estudos randomizados avaliando efeito dos betabloqueadores em pacientes em NYHA CF IV reiterou esse conceito.²¹

Apesar disso, ainda existe receio em relação à utilização de betabloqueadores, principalmente nas doses preconizadas, em pacientes com doença mais avançada. Um estudo não randomizado que avaliou o uso de carvedilol em pacientes NYHA CF IV mostrou que, a despeito de serem pacientes mais propensos a apresentarem piora da IC logo após o início da medicação, a maioria consegue seguir com a terapia após período inicial de ajustes, além de apresentarem maior magnitude de melhora sintomática após 3 meses de tratamento.^{22,23} Hipotensão e hiponatremia, condições que refletem pacientes mais graves, e, possivelmente, mais congestos, são preditores de piora da IC após início do carvedilol.^{22,23} A ideia é que pacientes em estágios mais avançados exigem um seguimento mais de perto quando do início de betabloqueadores, muitas vezes com necessidade de aumento temporário na dose dos diuréticos, mas toleram bem e beneficiam-se ainda mais da terapia. Antes do início ou progressão da dose do betabloqueador, os pacientes devem estar minimamente compensados, a fim de tolerar a discreta, porém relevante nesses casos, elevação das pressões de enchimento e redução no débito cardíaco.

Os antagonistas do receptor da aldosterona são uma das classes mais subutilizadas nos pacientes com IC e FE reduzida,²⁴⁻²⁷ apesar da redução de 15% a 30% em mortalidade e de até 40% em reinternação nos principais estudos.^{19,28,29} As principais ressalvas são em relação à piora de função renal e hipercalemia e, eventualmente, à hipotensão. Para esta última questão, um interessante estudo analisou retrospectivamente os pacientes incluídos no RALES e EPHESUS (4.396 pacientes no total), subdivididos de acordo com a pressão arterial sistólica inicial ($\leq$ 105, $>$ 105 e $\leq$ 115, $>$ 115 e $\leq$ 125, $>$ 125 e $\leq$ 135, e $>$ 135 mmHg) e mostrou ausência de redução significativa da pressão arterial entre o medicamento e placebo, em contraste com o que ocorre no tratamento de pacientes hipertensos.³⁰ Além disso, o benefício de redução relativa na mortalidade mostrou-se consistente em todos os subgrupos analisados. Levando-se em conta que os pacientes com pressão arterial sistólica $\leq$ 105 mmHg eram pacientes mais graves por várias características analisadas, são eles que se beneficiam ainda mais com o tratamento proposto. A preocupação com uma possível piora na função renal e hipercalemia é justificada, porém atualmente dispomos de algumas estratégias para minimizar esses efeitos, como será descrito posteriormente.

Em pacientes com sintomas refratários, pode-se considerar também a utilização de digoxina, especialmente como adjuvante no controle de frequência cardíaca nos casos de fibrilação atrial, atentando-se apenas para o risco de toxicidade, principalmente em mulheres, pacientes com baixo peso e na presença de disfunção renal.^{31,32} A terapia

Artigo de Revisão

deve idealmente ser ajustada conforme dosagem de nível sérico da droga. Dados de coortes mais contemporâneas de pacientes com IC são conflitantes em relação ao benefício e à segurança da utilização de digoxina, especialmente quando em ritmo sinusal.^{31,33} A descontinuação da digoxina em pacientes internados por IC, mesmo sob tratamento otimizado com outras terapias, parece estar associada a maiores taxas de re-hospitalização.³⁴

O estudo que avaliou os efeitos da ivabradina em pacientes com IC e FE reduzida não incluiu pacientes em NYHA CF IV.³⁵ No entanto, a droga parece interessante para o perfil de pacientes mais avançados em determinados contextos, uma vez que reduz a frequência cardíaca, sem efeito inotrópico negativo.³⁶ Uma subanálise do estudo SHIFT utilizando avaliação ecocardiográfica mostrou um aumento no volume sistólico, ao melhorar o acoplamento ventrículo-arterial com a redução de frequência cardíaca.³⁷ Postula-se que a ivabradina possa ser útil em pacientes com taquicardia sinusal induzida pelo uso de inotrópicos, em especial pela dobutamina.³⁸ A taquicardia sinusal costuma ser um mecanismo compensatório, na tentativa de manutenção de um débito cardíaco minimamente adequado. No entanto, a relação fisiológica direta entre o aumento da frequência cardíaca e o aumento da contratilidade miocárdica, observada em corações normais, perde-se quando há disfunção miocárdica, condição em que passa a ocorrer uma redução paradoxal na força de contração com frequências mais elevadas.³⁹ Nesse sentido, a ivabradina poderia contribuir para mitigar uma taquicardia excessiva em um paciente em uso de inotrópico, controlando a frequência cardíaca sem causar inotropismo negativo e potencialmente melhorando a hemodinâmica. Essa hipótese foi testada apenas em estudos animais e pequenos estudos em pacientes com IC, avaliando efeitos hemodinâmicos de curto prazo e os dados não podem ser extrapolados para a prática clínica.^{40,41} Formalmente, a indicação de uso de ivabradina em pacientes com IC avançada é a mesma utilizada para os demais perfis de pacientes com IC e FE reduzida.

Diante das diversas opções terapêuticas com comprovado impacto positivo na IC com FE reduzida, e levando-se em consideração que o benefício de cada uma das drogas é independente da presença das outras e que os mecanismos de atuação são complementares, a melhor estratégia parece ser a individualização.⁴² Os pacientes apresentam-se com diferentes fenótipos, que refletem diferentes necessidades, e definir a estratégia farmacológica de maneira mais personalizada, mantendo o objetivo de incluir todas as classes fundamentais (inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina/inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina [IECA/BRA/ARNI], betabloqueadores, antagonistas da aldosterona e inibidores SGLT2), parece ser um método adequado.

Novos tratamentos farmacológicos

O omecantiv mecarbil é uma medicação mais recente que vem sendo testada na IC. Ele atua como um ligante específico da miosina cardíaca, otimizando a interação actina-miosina no músculo cardíaco, promovendo melhora da contratilidade (chamado efeito “miotrópico”). Ao contrário de outras medicações que aumentam a contratilidade miocárdica, o

omecantiv não aumenta o influxo de cálcio para o miócito, reduzindo consideravelmente o risco de arritmias e isquemia miocárdica. Estudos farmacocinéticos iniciais mostraram aumento do tempo de ejeção ventricular e do volume sistólico, além de redução nos volumes sistólico e diastólico finais do ventrículo esquerdo.⁴³

O primeiro estudo avaliando desfechos clínicos do omecantiv mecarbil na IC foi o GALACTIC-HF, que randomizou mais de 8 mil pacientes entre 18 e 85 anos de idade, NYHA CF II a IV (embora apenas 124 pacientes NYHA CF IV em cada grupo), com FE < 35%, internados, ou com hospitalização no último ano, para receberem placebo ou omecantiv, com dose guiada pela dosagem de nível sérico. Foram excluídos pacientes em uso de inotrópico, com pressão arterial sistólica < 85 mmHg e com TFG < 20 mL/min/1,73 m². O desfecho primário incluía tempo até o primeiro evento relacionado a IC (internação, visita urgente ao serviço de emergência ou ambulatorial) ou morte por causas cardiovasculares. Houve redução de 8% no desfecho primário (*hazard ratio* 0,92, intervalo de confiança de 95% 0,86 a 0,99; *p* = 0,03), sem redução na mortalidade cardiovascular. Não houve diferença no número de eventos adversos entre os grupos. Hipotensão, piora de função renal ou hipercalemia também não ocorreram.⁴⁴

Foi realizada análise de subgrupos de acordo com a FE (divididos em quartis: FE ≤ 22%, FE de 23% a 28%, FE de 29% a 32%, e FE ≥ 33%), análise esta já pré-especificada no desenho do estudo inicial. A taxa de eventos do desfecho primário foi significativamente maior (até 80% maior) no quartil com a menor FE, comparada com a maior FE, e o benefício da terapia foi significativamente maior em pacientes com FE ≤ 28% (*hazard ratio* 0,84; intervalo de confiança de 95%: 0,77 a 0,92; *p* = 0,0003), quando comparado com FE > 28% (*hazard ratio* 1,04; intervalo de confiança de 95%: 0,94 a 1,16; *p* = 0,45), sendo essa diferença motivada pela redução de hospitalizações e não por mortalidade cardiovascular.⁴⁵ Apesar da queda observada nos níveis de peptídeos natriuréticos, não houve melhora sintomática (avaliada pelo *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*).

Com esses dados, é possível especular sobre a potencial utilização dessa medicação em pacientes com IC avançada, tendo em vista o racional fisiopatológico sobre o seu funcionamento, as evidências de maior benefício em subgrupos com maior disfunção ventricular e a ausência de efeitos colaterais comuns a esse grupo de pacientes, como hipotensão e disfunção renal, mas mais estudos serão necessários para firmar essas conclusões.

O vericiguat é uma molécula que atua estimulando o monofosfato cíclico de guanosina solúvel através de um mecanismo que independe do óxido nítrico, mas também aumenta a sensibilidade do monofosfato cíclico de guanosina ao óxido nítrico endógeno, estabilizando a ligação do óxido nítrico com o seu receptor, por fim melhorando a função miocárdica e exercendo efeito vasodilatador. A medicação foi aprovada pelo Food and Drug Administration dos Estados Unidos em janeiro de 2021, após resultados favoráveis do estudo VICTORIA,⁴⁶ que randomizou pacientes com FE < 45%, NYHA CF II a IV e elevação de peptídeos natriuréticos (NT-proBNP > 1000 pg/mL ou > 1600 pg/mL se em ritmo de fibrilação atrial), com piora recente (internação nos últimos

6 meses ou em uso de diureticoterapia parenteral em regime ambulatorial) para receberem placebo ou vericiguat, na dose alvo de 10 mg/dia. Foram excluídos pacientes com pressão arterial sistólica < 100 mmHg ou que estivessem recebendo inotrópicos. Um dado interessante é que o recrutamento de pacientes ocorreu de maneira mais rápida do que o esperado, e o número de eventos do desfecho primário também foi maior do que o inicialmente calculado, representando assim uma população mais grave. Houve redução significativa no desfecho de re-hospitalização por IC no seguimento médio de 10 meses. Hipotensão sintomática foi mais frequente nos pacientes em uso da droga, mas sem diferença significativa com o grupo placebo. Anemia foi um evento adverso mais comum nos pacientes recebendo vericiguat, e o mecanismo dessa alteração ainda não é bem elucidado. Análise de subgrupos de acordo com os níveis de NT-proBNP (divididos em quartis) mostrou ausência de benefício no quartil com dosagens mais elevadas (> 5314 pg/mL), possivelmente refletindo uma população com doença muito avançada, com indicação de outras terapias que não farmacológicas, ou mesmo cuidados paliativos. O vericiguat entrou como indicação IIb na diretriz europeia de IC de 2021, para pacientes com IC com FE reduzida, NYHA CF II a IV, com piora da IC a despeito de tratamento com betabloqueador, IECA/BRA ou ARNI e antagonista da aldosterona.⁷

Disfunção renal e hipercalemia no paciente com IC avançada

A presença de disfunção renal em um paciente com IC é um marcador de maior morbi-mortalidade, bem como de doença avançada, quando se considera que a perda de função renal é secundária às alterações hemodinâmicas impostas pela IC, e apesar disso, são pacientes que sabidamente recebem com menor frequência as terapias classicamente indicadas para essa condição.^{47,48} principalmente antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁴⁹ Ademais, pacientes com doença renal crônica apresentam risco aumentado de desenvolverem IC, independente da presença de doença arterial coronária.⁵⁰ Em se tratando de doença renal crônica mais avançada (grau 3 ou 4), também são pacientes extremamente sub-representados nos estudos clínicos. Dados de benefício e segurança na utilização de IECA/BRA nesses casos advém na sua maioria de estudos observacionais. De maneira geral, a utilização de IECA/BRA pode piorar a função renal, especialmente em curto prazo, e isso carrega consigo um pior prognóstico, no entanto o benefício da terapia com IECA/BRA se mantém, podendo ser inclusive ainda maior.⁵¹ Em pacientes que inicialmente apresentem doença renal crônica (TFG $\leq$ 30 mL/min/m² ou creatinina > 2,5 mg/dL), o benefício da utilização dessa classe de medicamentos, quando tolerados, se mantém.⁵² Assim, a presença de disfunção renal não deve excluir o paciente da tentativa de utilização de IECA/BRA e, mais recentemente ARNIs, uma vez que, sendo pacientes de maior risco de eventos, tendem a beneficiar-se mais dos tratamentos, mesmo que em baixas doses, aquém daquelas definidas como doses alvo pelos estudos clássicos, com a condição de serem seguidos mais de perto, com reavaliações clínicas e laboratoriais mais frequentes.

Sobre as terapias mais recentes, análise subsequente do estudo PARADIGM mostrou que a redução na TFG foi menor

no grupo S/V em comparação aos pacientes que receberam enalapril, independente da função renal inicial e a despeito do aumento na relação albumina/creatinina na urina promovida pelo S/V.⁵³ Esse aumento mostrou-se leve e estabilizou-se após algumas semanas de tratamento. Vale a pena ressaltar que o estudo excluiu pacientes com TFG < 30 mL/min/1,73 m².

Os inibidores SGLT2 também se mostraram bastante favoráveis nesse cenário, com resultados de menor progressão da disfunção renal no uso a longo prazo,^{54,55} além de menor risco de hipercalemia quando usado conjuntamente com antagonistas da aldosterona.⁵⁶

Já para os antagonistas dos receptores da aldosterona, as recomendações quando há disfunção renal costumam ser mais conservadoras, contra-indicando o uso quando a creatinina for > 2 mg/dL em mulheres ou > 2,5 mg/dL em homens, devido ao maior risco de piora na função renal e hipercalemia, sem uma contrapartida de benefício claro.⁵⁷ Uma vez que o paciente já esteja em uso do antagonista da aldosterona e evolua com disfunção renal mais importante (TFG $\leq$ 30 mL/min/1,73 m²), a medicação não deve ser suspensa de rotina e cada caso pode ser individualizado.⁵⁸

A hipercalemia é outro desafio frequente durante o manejo de pacientes com IC, especialmente naqueles com algum grau de comprometimento da função renal, e está associada a piores desfechos, principalmente pela menor utilização de terapias que bloqueiam o sistema renina angiotensina aldosterona.⁵⁹⁻⁶¹ A não suspensão de rotina dessas terapias quando há hipercalemia leve é proposta por Ferreira et al.⁶² em uma revisão recente, onde um algoritmo para o manejo desses pacientes foi proposto, a fim de minimizar a subutilização de terapias que comprovadamente melhoram o prognóstico. O risco de hipercalemia associada à utilização concomitante de antagonistas da aldosterona é menor quando com S/V quando comparada ao enalapril,⁶³ sendo essa uma das estratégias propostas, caso o paciente ainda não esteja em uso de ARNI. O risco de hipercalemia também é menor quando um inibidor de SGLT2 é associado ao tratamento.⁵⁶

Outra possibilidade é a utilização de quelantes de potássio. O uso do patiromer (ligante de potássio) foi testado em pacientes com IC, mostrando ser efetivo para esse objetivo,⁶⁴ e está aprovado para manejo de hipercalemia secundária ao uso de bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona nos Estados Unidos e Europa, mas ainda indisponível no Brasil. Não há dados de eficácia e segurança com o poliestirenosulfonato de cálcio nesse contexto. Estudos estão em andamento com o objetivo de avaliar se a utilização de quelantes, com consequente aumento na utilização de bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona, melhoram desfechos em pacientes com IC.

Hipotensão e dificuldade de progressão das doses

A otimização da terapia e o manejo de sintomas em pacientes com doença mais avançada podem ser bastante desafiadores. Uma das questões mais limitantes nesse sentido é a hipotensão sintomática. Quando isso ocorre, é importante avaliar a possibilidade de hipovolemia, com eventual necessidade de redução no uso de diuréticos⁶⁵ e revisar com cuidado todas as medicações em uso para checar se há alguma não

Artigo de Revisão

relacionada ao tratamento da IC que possa estar contribuindo para a hipotensão, como bloqueadores dos canais de cálcio e medicações para hiperplasia prostática benigna, entre outras. O fracionamento da administração das medicações ao longo do dia, evitando a ingestão simultânea de IECA/BRA/ARNI com betabloqueadores também pode ser útil. Pode-se priorizar betabloqueadores sem efeito alfa adrenérgico (metoprolol e bisoprolol) e, portanto, com menor potencial de causar hipotensão.

A intolerância ao uso de IECA/BRA por limitação circulatória (hipotensão sintomática) ou renal (piora significativa da função renal) é um importante marcador de gravidade e de elevado risco de morte, necessidade de suporte circulatório mecânico ou transplante cardíaco em 6 meses.⁶⁶ Desse modo, são pacientes que devem idealmente ser referenciados para avaliação especializada.

O início da terapia com betabloqueador em pacientes mais avançados, apesar de seguro, quando a doença está minimamente compensada, pode ser mais difícil de tolerar para o paciente, pois é frequente que ele experimente uma sensação de “piora clínica”, com fadiga, cansaço e sonolência. Nesses casos, é interessante que o paciente seja advertido dessa possível sensação de piora e que, com a persistência do uso, tende a melhorar. Enquanto pacientes mais estáveis podem ter a medicação titulada a cada 7 dias, em pacientes com IC avançada pode ser prudente um intervalo maior entre os incrementos na dose do betabloqueador.⁶⁷

A intolerância ao betabloqueador não é um efeito de classe, logo, é válido tentar mais de uma opção antes de definir o paciente como intolerante à droga.⁶⁸

Os benefícios das terapias farmacológicas fundamentais (IECA/BRA/ARNI, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona) são evidentes e significativos, mesmo quando em baixas doses, e são vistos a curto prazo – em média 30 dias.⁶⁹⁻⁷³ Assim, a associação das terapias, mesmo em doses abaixo das tidas como doses alvo, é uma estratégia superior para redução de desfechos no paciente com IC,⁷⁴ e frequentemente acaba sendo utilizada em pacientes com doença mais grave. O conceito de que a utilização de baixa dose é melhor do que a não utilização do medicamento deve sempre ser levada em conta quando estamos frente a um paciente mais grave, que não tolera progressão.⁷⁵

Reconsiderando objetivos terapêuticos na insuficiência cardíaca avançada

Tendo em vista a escassez de dados de qualidade em relação ao real benefício das terapias classicamente recomendadas para IC com FE reduzida no subgrupo de pacientes com doença avançada, muito da prática diária acaba sendo baseada na experiência pessoal de profissionais que habitualmente tratam desses pacientes.

Via de regra, os tratamentos instituídos têm o objetivo de reduzir a progressão da doença e aumentar a sobrevida, mas em se tratando de pacientes em estágios mais avançados, muitas vezes a melhora dos sintomas e de qualidade de vida deve passar a ser um dos objetivos perseguidos, uma vez que a grande maioria acabará não sendo elegível ou não terá

acesso a terapias avançadas, como o transplante cardíaco ou dispositivos de assistência circulatória.

Na maioria das vezes a alteração hemodinâmica que gera sintomas limitantes é o aumento nas pressões de enchimento em repouso, causada por hipervolemia. Quando há congestão sistêmica, sintomas gastrointestinais como inapetência, desconforto abdominal e sensação de saciedade precoce podem predominar. Uma boa parte dos pacientes referenciados com sintomas refratários pode melhorar com um adequado ajuste da volemia, que pode ser difícil de avaliar, especialmente nos pacientes crônicos.⁷⁶ Em alguns casos, além da otimização na dose e eventual associação de diuréticos, o uso de nitratos pode ser tanto benéfico como sintomático.⁷⁷

A congestão refratária, com resistência aos diuréticos, é um cenário comumente encontrado em pacientes com doença avançada, e necessita de uma abordagem direcionada e específica para esse fim, que não faz parte do escopo desta revisão.

Por fim, é importante que pacientes com IC avançada sejam abordados a respeito das expectativas em relação ao tratamento. Em alguns casos o controle de sintomas passa a ser prioridade, em detrimento de prolongamento da sobrevida, e o tratamento farmacológico deve ser guiado priorizando esse objetivo.

Conclusão

Pacientes com IC avançada apresentam diversas particularidades no manejo e otimização farmacológica, com crescente complexidade. É um grupo de pacientes que deve crescer progressivamente, com o aumento da sobrevida proporcionado pelas terapias disponíveis atuais. Sendo assim, é providencial que haja mais estudos voltados para esse perfil de pacientes, bem como uma maior representatividade nos ensaios clínicos. A dificuldade de manejo farmacológico deve motivar o referenciamento para centros especializados, pois é um marcador de pior prognóstico.

Contribuição dos autores

Redação do manuscrito: Scuscel F

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017;23(8):628-51. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
2. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart Failure: A Position Statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35. doi: 10.1002/ehf.1236.
3. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
4. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):523-36. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014.
5. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) Heart Failure: A Statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail.* 2015;21(6):519-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.013.
6. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
7. 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):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
8. 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.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
10. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
11. Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Ambrosy AP, et al. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of the LIFE Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):789-99. doi: 10.1016/j.jchf.2020.05.005.
12. McMurray JVV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A Trial to Evaluate the Effect of the sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):665-75. doi: 10.1002/ehf.1432.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143(4):326-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
14. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
15. McMurray JVV, Packer M. How Should we Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation.* 2021;143(9):875-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926.
16. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive heart Failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
17. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
18. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, 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. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
20. Cohn JN, Tam SW, Anand IS, Taylor AL, Sabolinski ML, Worcel M, et al. Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in a Fixed-Dose Combination Produces Further Regression of Left Ventricular Remodeling in a Well-Treated Black Population with Heart Failure: Results from A-HeFT. *J Card Fail.* 2007;13(5):331-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.03.001.
21. Whorlow SL, Krum H. Meta-Analysis of Effect of Beta-Blocker Therapy on Mortality in Patients with New York Heart Association Class IV Chronic Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2000;86(8):886-9. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01114-0.
22. Macdonald PS, Keogh AM, Aboyou CL, Lund M, Amor R, McCaffrey DJ. Tolerability and Efficacy of Carvedilol in Patients with New York Heart Association Class IV Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(4):924-31. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00680-9.
23. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Long-Term Efficacy of Carvedilol in Patients with Severe Chronic Heart Failure. *Circulation.* 1995;92(6):1499-506. doi: 10.1161/01.cir.92.6.1499.
24. Albert NM, Yancy CW, Liang L, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Use of Aldosterone Antagonists in Heart Failure. *JAMA.* 2009;302(15):1658-65. doi: 10.1001/jama.2009.1493.
25. Lachaine J, Beauchemin C, Ramos E. Use, Tolerability and Compliance of Spironolactone in the Treatment of Heart Failure. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:4. doi: 10.1186/1472-6904-11-4.
26. Margolis J, Gerber RA, Roberts C, Gheorghiadu M. Adherence to Aldosterone-Blocking Agents in Patients with Heart Failure. *Am J Ther.* 2010;17(5):446-54. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181ea3213.
27. Samuel JL, Delcayre C. Heart failure: Aldosterone Antagonists are Underused by Clinicians. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(3):125-7. doi: 10.1038/nrcardio.2009.244.
28. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
29. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus Trial: Eplerenone in Patients with Heart Failure due to Systolic Dysfunction Complicating Acute Myocardial Infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15(1):79-87. doi: 10.1023/a:1011119003788.
30. Serenelli M, Jackson A, Dewan P, Jhund PS, Petrie MC, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists, Blood Pressure, and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):188-98. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.011.

Artigo de Revisão

31. Kapelios CJ, Lund LH, Benson L, Dahlström U, Rosano GMC, Hauptman PJ, et al. Digoxin use in Contemporary Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;pva079. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab079.
32. Hollenberg SM, Stevenson LW, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(15):1966-2011. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.001.
33. Zhou J, Cao J, Jin X, Zhou J, Chen Z, Xu D, et al. Digoxin is Associated with Worse Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):138-46. doi: 10.1002/ehf2.12539.
34. Malik A, Masson R, Singh S, Wu WC, Packer M, Pitt B, et al. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients With Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(5):617-27. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.064.
35. 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.
36. Pereira-Barretto AC. Cardiac and Hemodynamic Benefits: Mode of Action of Ivabradine in Heart Failure. *Adv Ther*. 2015;32(10):906-19. doi: 10.1007/s12325-015-0257-6.
37. Reil JC, Tardif JC, Ford I, Lloyd SM, O'Meara E, Komajda M, et al. Selective Heart Rate Reduction with Ivabradine Unloads the Left Ventricle in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):1977-85. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.027.
38. Elzeneini M, Aranda JM Jr, Al-Ani M, Ahmed MM, Parker AM, Vilario JR. Hemodynamic Effects of Ivabradine use in Combination with Intravenous Inotropic Therapy in Advanced Heart Failure. *Heart Fail Rev*. 2021;26(2):355-61. doi: 10.1007/s10741-020-10029-x.
39. Pieske B, Maier LS, Piacentino V 3rd, Weisser J, Hasenfuss G, Houser S. Rate Dependence of $[Na^+]_i$ and Contractility in Nonfailing and failing Human Myocardium. *Circulation*. 2002;106(4):447-53. doi: 10.1161/01.cir.0000023042.50192.f4.
40. Cavusoglu Y, Mert U, Nadir A, Mutlu F, Morrad B, Ulus T. Ivabradine Treatment Prevents Dobutamine-Induced Increase in Heart Rate in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiovasc Med*. 2015;16(9):603-9. doi: 10.2459/JCM.0000000000000033.
41. Gallet R, Ternacle J, Damy T, Guendouz S, Bremont C, Seemann A, et al. Hemodynamic Effects of Ivabradine in Addition to Dobutamine in Patients with Severe Systolic Dysfunction. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):450-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.093.
42. Rosano GMC, Allen LA, Abidin A, Lindendorf J, O'Meara E, Lam CSP, et al. Drug Layering in Heart Failure: Phenotype-Guided Initiation. *JACC Heart Fail*. 2021;9(11):775-83. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.011.
43. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF Jr, Cleland JG, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): A Phase 2, Pharmacokinetic, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2016;388(10062):2895-903. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32049-9.
44. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
45. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):97-108. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.065.
46. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
47. Dounaevskaia V, Yan AT, Charytan D, dimeglio L, Leong-Poi H, Al-Hesayen A, Goldstein MB, Wald R. The Management of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *J Nephrol*. 2011;24(1):41-9. doi: 10.5301/jn.2010.1871.
48. Berger AK, Duval S, Manske C, Vazquez G, Barber C, Miller L, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients with Congestive Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Am Heart J*. 2007;153(6):1064-73. doi: 10.1016/j.ahj.2007.03.017.
49. Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, et al. Influence of Renal Function on the use of Guideline-Recommended Therapies for Patients with Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1140-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.016.
50. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced Kidney Function as a Risk Factor for Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1307-15. doi: 10.1681/ASN.2006101159.
51. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening Renal Function During Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Initiation and Long-Term Outcomes in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):41-8. doi: 10.1002/ehf.13.
52. Edner M, Benson L, Dahlström U, Lund LH. Association Between Renin-Angiotensin System Antagonist use and Mortality in Heart Failure with Severe Renal Insufficiency: A Prospective Propensity Score-Matched Cohort Study. *Eur Heart J*. 2015;36(34):2318-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehv268.
53. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):489-98. doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
54. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation*. 2021;143(4):310-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051685.
55. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298-309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
56. Kristensen SL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Demets DL, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin Reduces the Risk of Hyperkalaemia in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis DAPA-HF. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.0939. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.0939.
57. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter*. 2013;3(1):1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73.
59. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the Treatment Gap Between Clinical Guidelines and the Utilization of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21(11 Suppl):212-20.
60. Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Potassium and the Use of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Data from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):923-30. doi: 10.1002/ehf.1079.
61. Lund LH, Pitt B. Is hyperkalaemia in Heart Failure a Risk Factor or a Risk Marker? Implications for Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Use. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):931-2. doi: 10.1002/ehf.1175.
62. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, Pitt B, Anker SD, Kosiborod M, et al. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2836-50. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.021.

63. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(1):79-85. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4733.
64. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of RLY5016, a Polymeric Potassium Binder, in a Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Patients with Chronic Heart Failure (the PEARL-HF) Trial. *Eur Heart J.* 2011;32(7):820-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq502.
65. Pharithi RB, Ferre-Vallverdu M, Maisel AS, O'Connell E, Walshe M, Sweeney C, et al. Sacubitril-Valsartan in a Routine Community Population: Attention to Volume Status Critical to Achieving Target Dose. *ESC Heart Fail.* 2020;7(1):158-66. doi: 10.1002/ehf2.12547.
66. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, Nohria A, Lewis E, Givertz M, et al. Development of Circulatory-Renal Limitations to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Identifies Patients with Severe Heart Failure and Early Mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):2029-35. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00417-0.
67. Sackner-Bernstein JD. Use of Carvedilol in Chronic Heart Failure: Challenges in Therapeutic Management. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;41(1 Suppl 1):53-8. doi: 10.1016/s0033-0620(98)80031-5.
68. Butler J, Khadim G, Belue R, Chomsky D, Dittus RS, Griffin M, et al. Tolerability to Beta-Blocker Therapy Among Heart Failure Patients in Clinical Practice. *J Card Fail.* 2003;9(3):203-9. doi: 10.1054/jcaf.2003.34.
69. Lam PH, Packer M, Fonarow GC, Faselis C, Allman RM, Morgan CJ, et al. Early Effects of Starting Doses of Enalapril in Patients with Chronic Heart Failure in the SOLVD Treatment Trial. *Am J Med.* 2020;133(2):25-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.06.053.
70. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et al. Effects of Initiating Carvedilol in Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results from the COPERNICUS Study. *JAMA.* 2003;289(6):712-8. doi: 10.1001/jama.289.6.712.
71. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiadu M, Aschermann M, 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. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.038.
72. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of High-Dose versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure (HEAAL study): A Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet.* 2009;374(9704):1840-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9.
73. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Efficacy of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril at Lower than Target doses in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The PARADIGM-HF Trial. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(10):1228-34. doi: 10.1002/ehf.580.
74. Packer M, McMurray JJV. Rapid Evidence-Based Sequencing of Foundational Drugs for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):882-94. doi: 10.1002/ehf.2149.
75. Bhatt AS, Abraham WT, Lindenfeld J, Bristow M, Carson PE, Felker GM, et al. Treatment of HF in an Era of Multiple Therapies: Statement From the HF Collaboratory. *JACC Heart Fail.* 2021;9(1):1-12. doi: 10.1016/j.jchf.2020.10.014.
76. Stevenson LW, Perloff JK. The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *JAMA.* 1989;261(6):884-8.
77. Stevenson LW. Design of Therapy for Advanced Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(3):323-31. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.01.004.

