REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: AVANÇOS NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: ADVANCES IN PHARMACOLOGICAL TREATMENT

Ciências da Saúde • 01/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/793388044

Yan Lucas Feitosa Maciel de Almeida[1]

Gabriel Moraes de Carvalho[2]

Amanda Yumi Nishimura[3]

João Vitor Barbosa da Silva[4]

Renam Augusto Matsuoka de Oliveira[5]

Maria Fernanda Ewerton Filgueira[6]

Alexia Victoria Tosta Araújo Silva[7]

Eduardo Lopes Carreiro de Alencar[8]

Yan Lucas Oliveira Chaves[9]

Julia Helena Culau Soares[10]

Renato Rego da Silva[11]

Ianka Lustosa Resplande[12]

Gabriel Cervi Pires[13]

Anna Beatriz Assis Lima[14]

Cláudio do Prado Aranha Filho[15]

RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) é uma síndrome clínica associada à disfunção sistólica ventricular, à limitação funcional e ao aumento do risco de hospitalizações e mortalidade cardiovascular. Nas últimas décadas, avanços no tratamento farmacológico ampliaram as possibilidades de controle da doença e de melhora do prognóstico. O objetivo deste estudo foi analisar os avanços no tratamento farmacológico da ICFEr, considerando as principais classes terapêuticas, seus benefícios clínicos, a segurança e os desafios relacionados à implementação das recomendações na prática assistencial. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), contemplando publicações em português e inglês entre 2021 e 2026. Foram considerados estudos relacionados à eficácia, à segurança e à otimização das terapias farmacológicas utilizadas na ICFEr. Os achados destacaram a importância da combinação entre betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2. Também se evidenciaram os benefícios do sacubitril/valsartana, a necessidade de individualização das doses e a relevância da monitorização clínica e laboratorial. Entretanto, a adesão terapêutica, a tolerabilidade, as comorbidades e as dificuldades de acesso aos medicamentos permanecem desafios importantes. Conclui-se que o tratamento farmacológico da ICFEr deve ser orientado pelas evidências científicas e adaptado às características individuais dos pacientes, com acompanhamento contínuo para favorecer a segurança, a adesão e a obtenção dos benefícios clínicos esperados.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Tratamento farmacológico; Fração de ejeção reduzida.

ABSTRACT

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is a clinical syndrome associated with left ventricular systolic dysfunction, functional impairment, and an increased risk of hospitalization and cardiovascular mortality. In recent decades, advances in pharmacological treatment have expanded the possibilities for disease management and improved prognosis. This study aimed to analyze advances in the pharmacological treatment of HFrEF, considering the main therapeutic classes, their clinical benefits, safety, and the challenges associated with implementing recommendations in clinical practice. An integrative literature review was conducted using the PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases, including publications in Portuguese and English from 2021 to 2026. Studies addressing the efficacy, safety, and optimization of pharmacological therapies for HFrEF were considered. The findings highlighted the importance of combining beta-blockers, renin–angiotensin system inhibitors, mineralocorticoid receptor antagonists, and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. The benefits of sacubitril/valsartan, the need for individualized dosing, and the importance of clinical and laboratory monitoring were also emphasized. However, treatment adherence, tolerability, comorbidities, and difficulties in accessing medications remain important challenges. It is concluded that pharmacological treatment for HFrEF should be guided by scientific evidence and tailored to individual patient characteristics, with continuous follow-up to promote safety, adherence, and the expected clinical benefits.

Keywords: Heart failure; Pharmacological treatment; Reduced ejection fraction.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração de manter um débito cardíaco adequado às necessidades metabólicas do organismo ou de fazê-lo à custa de elevadas pressões de enchimento. Essa condição está associada à redução da função sistólica do ventrículo esquerdo, geralmente definida por uma fração de ejeção igual ou inferior a 40%. Suas manifestações mais frequentes incluem dispneia, fadiga, intolerância aos esforços e retenção de líquidos, que podem comprometer progressivamente a capacidade funcional e a qualidade de vida. Além da repercussão sobre as atividades cotidianas, a doença apresenta risco elevado de hospitalizações recorrentes e mortalidade cardiovascular, tornando necessário o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de modificar sua evolução clínica (Williamson; Tong, 2024; Ismail *et al.*, 2024).

A fisiopatologia da ICFEr envolve alterações estruturais e funcionais que prejudicam o desempenho cardíaco e desencadeiam mecanismos compensatórios. Diante da redução do débito cardíaco, ocorre ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição e retenção de sódio e água. Embora essas respostas contribuam inicialmente para preservar a perfusão dos órgãos, sua ativação persistente favorece o aumento da sobrecarga cardíaca, a fibrose miocárdica e o remodelamento ventricular. A progressão desses mecanismos contribui para a deterioração da função cardíaca e explica por que o tratamento contemporâneo não se limita ao alívio dos sintomas, mas também busca interferir nos processos envolvidos na progressão da doença (Abdin *et al.*, 2023; Espinoza; Alkhateeb; Siddiqui, 2021).

O tratamento farmacológico da ICFEr passou por mudanças importantes à medida que os estudos clínicos demonstraram a capacidade de determinadas classes de medicamentos de reduzir hospitalizações e prolongar a sobrevida. Durante muitos anos, os betabloqueadores e os fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona constituíram a base do tratamento, sobretudo por seus efeitos sobre a ativação neuro-hormonal e o remodelamento cardíaco. Posteriormente, a incorporação de novas estratégias terapêuticas ampliou as possibilidades de intervenção e modificou a abordagem dos pacientes, estabelecendo uma perspectiva de tratamento fundamentada na associação de medicamentos com mecanismos de ação complementares. Essa evolução reforça a importância de considerar não apenas a melhora clínica imediata, mas também os efeitos sobre a progressão da insuficiência cardíaca (Espinoza; Alkhateeb; Siddiqui, 2021; Chan; Siddiqui, 2024).

Atualmente, o tratamento farmacológico de base da ICFEr é estruturado em quatro pilares: inibição do sistema renina-angiotensina por meio do sacubitril/valsartana ou, quando essa opção não é viável, de um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina; utilização de betabloqueadores com evidência de benefício; antagonistas dos receptores mineralocorticoides; e inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2). A combinação dessas classes permite atuar simultaneamente sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos, com benefícios que não dependem necessariamente da presença de diabetes mellitus. A consolidação dessa estratégia representa uma mudança relevante em relação aos esquemas terapêuticos tradicionais, pois prioriza a introdução precoce das medicações modificadoras de prognóstico, respeitando

a estabilidade clínica, a tolerabilidade e as condições individuais de cada paciente (Abdin *et al.*, 2023; Ismail *et al.*, 2024; Liori *et al.*, 2026).

Entre os avanços mais expressivos está a utilização do sacubitril/valsartana, combinação que associa a inibição do receptor da angiotensina II ao bloqueio da neprilisina. Enquanto a valsartana reduz os efeitos vasoconstritores e a retenção hidrossalina mediados pela angiotensina II, o sacubitril aumenta a disponibilidade de peptídeos natriuréticos, favorecendo a natriurese, a vasodilatação e outros efeitos potencialmente benéficos para o sistema cardiovascular. Essa ação combinada contribui para reduzir a sobrecarga hemodinâmica e interfere em mecanismos relacionados ao remodelamento cardíaco. Sua incorporação ao tratamento da ICFEr ampliou as alternativas terapêuticas, especialmente para pacientes que necessitam de maior proteção contra desfechos cardiovasculares adversos, embora a escolha e a titulação devam considerar pressão arterial, função renal, potássio sérico e histórico de angioedema (Chan; Siddiqui, 2024; Barros *et al.*, 2026).

Os betabloqueadores também permanecem essenciais no manejo da ICFEr, pois atenuam os efeitos prejudiciais da estimulação simpática crônica sobre o miocárdio. A redução da frequência cardíaca e do consumo de oxigênio, associada à melhora das condições de enchimento ventricular e à diminuição do estímulo para o remodelamento, contribui para a estabilização clínica e para a redução do risco de eventos cardiovasculares. Entretanto, sua introdução exige atenção ao estado hemodinâmico, sendo geralmente indicada quando o paciente está clinicamente estável e sem sinais importantes de descompensação aguda. A dose deve ser aumentada progressivamente, conforme a tolerância, uma vez que a tentativa de atingir rapidamente doses elevadas pode agravar

temporariamente sintomas ou provocar hipotensão e bradicardia (Kondo; Jhund; McMurray, 2022; Williamson; Tong, 2024).

Outra mudança importante foi a inclusão dos iSGLT2, inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, mas que demonstraram benefícios relevantes na insuficiência cardíaca. Medicamentos como dapagliflozina e empagliflozina reduzem o risco de agravamento da insuficiência cardíaca e de hospitalização, inclusive em pacientes sem diabetes. Embora os mecanismos responsáveis por esses efeitos ainda sejam objeto de investigação, são considerados possíveis contribuintes as alterações na homeostase renal, na dinâmica do sódio e dos líquidos, na eficiência energética e nas interações cardiorrenais. A combinação desses fármacos com as demais classes recomendadas permite ampliar a proteção cardiovascular por uma via farmacológica distinta, fortalecendo a abordagem integrada da ICFEr (Packer *et al.*, 2021; Ismail *et al.*, 2024; Liori *et al.*, 2026).

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides, como espironolactona e eplerenona, constituem outro componente fundamental do tratamento, uma vez que reduzem os efeitos da aldosterona relacionados à retenção de sódio, à perda de potássio e à fibrose miocárdica. Seus benefícios incluem a redução de eventos clínicos importantes, especialmente quando associados aos demais medicamentos modificadores de prognóstico. Apesar disso, o uso dessa classe requer acompanhamento da função renal e dos níveis séricos de potássio, devido ao risco de hipercalemia e de deterioração renal em pacientes suscetíveis. Dessa forma, a efetividade do tratamento depende tanto da escolha adequada dos medicamentos quanto da avaliação periódica dos parâmetros

laboratoriais e da identificação precoce de possíveis complicações (Abdin *et al.*, 2023; Williamson; Tong, 2024).

A otimização do tratamento representa um desafio adicional na prática clínica, pois a eficácia demonstrada nos ensaios clínicos depende, em condições reais, da introdução adequada dos medicamentos, da adesão e do acompanhamento longitudinal. A presença de hipotensão, alterações da função renal, distúrbios eletrolíticos, bradicardia e dificuldades de acesso aos medicamentos pode limitar a titulação e dificultar a manutenção do esquema recomendado. Além disso, a utilização de doses inferiores às estudadas em ensaios clínicos nem sempre significa tratamento inadequado, uma vez que a tolerabilidade e as características individuais devem orientar as decisões. A estratégia de iniciar diferentes classes em doses toleradas e realizar ajustes progressivos pode favorecer a implementação mais rápida da terapia combinada, sem desconsiderar a necessidade de individualização e monitoramento clínico (Kondo; Jhund; McMurray, 2022; Abdin *et al.*, 2023; Tang *et al.*, 2025).

Apesar dos avanços alcançados, persistem questões relacionadas à escolha da sequência terapêutica, à velocidade de titulação, à utilização das doses máximas toleradas e ao desempenho dos medicamentos em populações com características clínicas distintas. Novas evidências também permitem reavaliar a efetividade comparativa dos tratamentos em condições reais, complementando os resultados obtidos em ensaios clínicos controlados. Nesse cenário, a análise crítica das estratégias farmacológicas disponíveis é relevante para compreender como os diferentes mecanismos de ação podem ser integrados, quais fatores limitam sua utilização e de que maneira a atualização das condutas pode contribuir para

melhores desfechos. Assim, o presente estudo tem como objetivo revisar os avanços no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, abordando os principais grupos de medicamentos, seus mecanismos de ação, os benefícios clínicos, os aspectos relacionados à dose e à titulação e os desafios para a implementação da terapia recomendada na prática clínica (Tang *et al.*, 2025; Barros *et al.*, 2026; Liori *et al.*, 2026).

2. METODOLOGIA

2.1. Tipo de Estudo

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas sobre os avanços no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr). A investigação contempla as principais classes de medicamentos utilizadas no manejo dessa condição, considerando seus mecanismos de ação, benefícios clínicos, efeitos sobre a evolução da doença e aspectos relacionados à segurança e à tolerabilidade. Também são abordadas estratégias de otimização terapêutica, incluindo a associação de diferentes classes farmacológicas, a definição das doses e a individualização do tratamento conforme as características clínicas dos pacientes.

O desenvolvimento da revisão compreendeu a definição do tema e da questão norteadora, a identificação das bases de dados, a elaboração da estratégia de busca, a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e a análise das publicações selecionadas. A organização do estudo foi direcionada à identificação das principais mudanças na abordagem farmacológica da ICFEr, com atenção

especial às evidências relacionadas aos tratamentos que modificam o prognóstico cardiovascular. Foram considerados, ainda, os desafios envolvidos na implementação das recomendações terapêuticas, como a tolerabilidade aos medicamentos, a necessidade de monitoramento clínico e laboratorial e as dificuldades para alcançar as doses recomendadas.

A questão norteadora estabelecida para conduzir a pesquisa foi: quais são os principais avanços no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, considerando a eficácia das diferentes classes de medicamentos, seus benefícios sobre os desfechos clínicos, a segurança e as estratégias de otimização terapêutica? A partir dessa questão, buscou-se reunir informações que permitissem compreender a contribuição das diferentes intervenções farmacológicas para o controle da doença, a redução das hospitalizações, a melhora da qualidade de vida e a diminuição do risco de mortalidade cardiovascular.

2.2. Estratégia de Busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Essas plataformas foram selecionadas por sua relevância na recuperação de estudos nacionais e internacionais relacionados às ciências da saúde, especialmente pesquisas sobre cardiologia, farmacoterapia e manejo da insuficiência cardíaca. A utilização dessas fontes teve como finalidade identificar publicações que abordassem os tratamentos farmacológicos da ICFEr, contemplando revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas e estudos clínicos relacionados à eficácia e à segurança das intervenções terapêuticas.

Para a realização das buscas, foram considerados descritores e palavras-chave em português e inglês relacionados à insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e ao tratamento farmacológico; Entre os termos utilizados na elaboração das estratégias de pesquisa estiveram heart failure with reduced ejection fraction; reduced ejection fraction; heart failure; pharmacological treatment; pharmacotherapy; drug therapy; guideline-directed medical therapy e heart failure treatment; Em português; foram considerados os termos “insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida”; “insuficiência cardíaca”; “tratamento farmacológico”; “farmacoterapia” e “terapia medicamentosa”.

Também foram contemplados termos relacionados às principais classes farmacológicas empregadas no tratamento da ICFEr, incluindo angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, sacubitril/valsartan, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists e sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Adicionalmente, foram considerados termos associados à otimização do tratamento, como dose optimization, drug titration, clinical outcomes, mortality, hospitalization, safety e adverse events. Essa abrangência permitiu contemplar tanto as evidências sobre os medicamentos já estabelecidos na prática clínica quanto os avanços relacionados à combinação terapêutica, à definição de doses e à avaliação dos resultados em diferentes contextos assistenciais.

Os descritores e as palavras-chave foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR; conforme a necessidade de ampliar ou restringir os resultados; Entre as combinações consideradas estiveram “heart failure with reduced ejection fraction AND pharmacotherapy”; “heart failure AND pharmacological treatment”; “reduced ejection fraction AND guideline-directed

medical therapy"; "heart failure AND sacubitril/valsartan"; "heart failure AND sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors" e "heart failure AND beta-blockers AND mineralocorticoid receptor antagonists"; Também foram consideradas combinações relacionadas à avaliação dos resultados terapêuticos; como "heart failure AND drug therapy AND mortality"; "heart failure AND dose optimization" e "heart failure AND pharmacotherapy AND systematic review".

A estratégia de busca foi direcionada à identificação de publicações que contribuíssem para a compreensão da eficácia e da segurança dos tratamentos farmacológicos utilizados na ICFEr. Dessa forma, foram consideradas evidências sobre a redução da mortalidade cardiovascular, a diminuição das hospitalizações por insuficiência cardíaca, a melhora dos sintomas e da capacidade funcional, além dos aspectos relacionados à tolerabilidade e à implementação das terapias recomendadas. Também foram contempladas publicações que discutiram a associação entre diferentes classes de medicamentos, a comparação entre esquemas terapêuticos e a necessidade de individualização das doses conforme as condições clínicas dos pacientes.

2.3. Período e Critérios de Seleção

Foram considerados artigos publicados no período de 2021 a 2026, abrangendo seis anos-calendário, com o objetivo de reunir evidências recentes sobre os avanços no tratamento farmacológico da ICFEr. A delimitação temporal permitiu contemplar publicações relacionadas à atualização das estratégias terapêuticas, à avaliação dos medicamentos utilizados na prática clínica e à investigação de novas possibilidades de otimização do tratamento. Foram incluídos

trabalhos publicados em 2026, considerando sua contribuição para a atualização das evidências disponíveis até o período definido para a revisão.

Foram incluídos artigos científicos publicados em português ou inglês, identificados nas bases PubMed/PMC e BVS, que apresentassem relação direta com a questão norteadora. Foram considerados elegíveis estudos que abordassem o tratamento farmacológico da ICFEr, incluindo investigações sobre eficácia, segurança, mecanismos de ação, comparação entre medicamentos e estratégias de associação terapêutica. Também foram contempladas publicações que avaliaram os efeitos dos tratamentos sobre mortalidade, hospitalizações, sintomas, qualidade de vida e outros desfechos clínicos relevantes.

Quanto às intervenções farmacológicas, foram considerados estudos sobre inibidores do sistema renina-angiotensina, incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e inibidores do receptor da angiotensina e da neprilisina. Também foram incluídas publicações relacionadas aos betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2. Além disso, foram considerados trabalhos que discutiram a escolha das doses, a progressão da titulação, a associação entre medicamentos e as limitações relacionadas à tolerabilidade e ao acompanhamento clínico.

Em relação ao delineamento metodológico, foram priorizadas revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas e estudos clínicos que apresentassem informações relevantes para a compreensão das estratégias farmacológicas utilizadas na ICFEr.

Também foram considerados estudos observacionais e análises de dados da prática clínica, especialmente quando contribuíam para a avaliação da efetividade dos tratamentos em condições reais. A seleção levou em conta a pertinência dos objetivos, a clareza dos resultados apresentados e a contribuição das publicações para a discussão dos avanços terapêuticos.

Foram excluídas publicações sem relação direta com o tratamento farmacológico da ICFEr, estudos direcionados exclusivamente à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida sem resultados aplicáveis ao tema e trabalhos que não apresentassem informações relevantes para responder à questão norteadora. Também foram excluídos editoriais, cartas ao editor, notícias, comentários sem análise científica pertinente e publicações duplicadas recuperadas nas diferentes bases de dados. Nos casos de duplicidade, cada publicação foi considerada uma única vez, priorizando-se a versão que apresentasse informações mais completas e adequadas aos objetivos da revisão.

2.4. Seleção e Análise dos Estudos

A seleção dos estudos ocorreu a partir da identificação das publicações recuperadas nas bases PubMed e BVS. Inicialmente, foram considerados os títulos e resumos dos trabalhos para verificar sua relação com o tema e com a questão norteadora. Posteriormente, as publicações potencialmente elegíveis foram examinadas conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, considerando o objetivo de cada estudo, as intervenções farmacológicas investigadas, os desfechos avaliados e a contribuição dos resultados para a compreensão do tratamento da ICFEr.

Durante a análise, foram consideradas características como autoria, ano de publicação, delineamento metodológico, população estudada, medicamentos avaliados, grupos de comparação, duração do acompanhamento e principais resultados. Também foram observados os desfechos clínicos investigados, especialmente mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas, hospitalizações por insuficiência cardíaca, melhora dos sintomas e qualidade de vida. Em relação à segurança, foram considerados os eventos adversos descritos, incluindo hipotensão, alterações da função renal, hipercalemia, bradicardia e outras complicações potencialmente relacionadas ao uso dos medicamentos, conforme a classe farmacológica analisada.

A organização dos resultados foi realizada de acordo com os principais eixos temáticos identificados nas publicações selecionadas. O primeiro eixo compreendeu os fundamentos da farmacoterapia da ICFEr e a evolução das estratégias de tratamento. O segundo abordou os quatro pilares farmacológicos recomendados, considerando os mecanismos de ação e os benefícios clínicos das principais classes de medicamentos. O terceiro foi direcionado às evidências relacionadas aos inibidores do receptor da angiotensina e da neprilisina e aos iSGLT2, com atenção aos benefícios adicionais proporcionados por essas intervenções. O quarto eixo contemplou a individualização das doses, a titulação dos medicamentos e os fatores que influenciam a tolerabilidade ao tratamento.

O quinto eixo foi direcionado à associação entre as diferentes classes farmacológicas e à importância da introdução oportuna dos medicamentos modificadores de prognóstico. O sexto contemplou a segurança do tratamento, incluindo os principais eventos adversos,

as contraindicações e a necessidade de monitoramento clínico e laboratorial. Por fim, o sétimo eixo abordou as evidências mais recentes sobre a efetividade das intervenções farmacológicas, incluindo resultados provenientes de estudos observacionais e análises realizadas em condições reais de assistência. Essa organização permitiu examinar os avanços terapêuticos de maneira integrada, considerando tanto os resultados clínicos quanto os desafios relacionados à aplicação das recomendações na prática.

A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa e descritiva, sem a realização de uma nova metanálise. Essa abordagem permitiu integrar as informações provenientes das publicações selecionadas, respeitando as diferenças entre os delineamentos metodológicos, as populações investigadas, os medicamentos avaliados, os períodos de acompanhamento e os desfechos utilizados. Os resultados foram analisados de maneira comparativa, buscando identificar convergências, divergências e limitações nas evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança dos tratamentos farmacológicos da ICFEr.

A discussão dos achados foi estruturada de modo a relacionar os avanços farmacológicos aos seus efeitos sobre a evolução clínica da doença e às condições necessárias para a implementação adequada do tratamento. Foram considerados os benefícios da terapia combinada, a importância da titulação individualizada, os fatores que podem limitar a utilização das doses recomendadas e a necessidade de acompanhamento contínuo. Dessa forma, buscou-se construir uma síntese crítica das evidências disponíveis entre 2021 e 2026, destacando as contribuições dos principais grupos farmacológicos e os desafios ainda presentes no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

3. RESULTADOS

A análise das publicações selecionadas permitiu reunir evidências sobre os avanços no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), considerando os benefícios clínicos das principais classes de medicamentos, as estratégias de associação terapêutica e os desafios relacionados à otimização das doses. Os estudos contemplaram diferentes abordagens metodológicas, incluindo revisões sistemáticas, revisões clínicas, análises de ensaios clínicos e investigações realizadas em condições reais de assistência. Apesar das diferenças entre os objetivos e os delineamentos, as publicações convergiram para a importância da utilização combinada de medicamentos modificadores de prognóstico, da introdução oportuna das terapias recomendadas e do acompanhamento individualizado dos pacientes.

As publicações selecionadas abordaram principalmente os quatro pilares farmacológicos da ICFEr: inibidores do sistema renina-angiotensina, com destaque para o sacubitril/valsartana; betabloqueadores; antagonistas dos receptores mineralocorticoides; e inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2). Também foram identificadas discussões sobre a comparação entre diferentes esquemas terapêuticos, a utilização das doses recomendadas, a tolerabilidade e a segurança dos medicamentos. Essa diversidade permitiu organizar os resultados em eixos relacionados à eficácia clínica, aos mecanismos de ação, à otimização do tratamento e às evidências mais recentes sobre a efetividade das intervenções farmacológicas.

A Tabela 1 apresenta as principais características dos dez artigos indicados como base para esta revisão, considerando autoria, ano de publicação, tipo de estudo, objetivo principal e principais contribuições para a compreensão do tratamento farmacológico da ICFEr.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão de literatura

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo principal	Principais achados
Tang *et al.* (2025)	Revisão sistemática e metanálise	Avaliar a farmacoterapia utilizada em pacientes com ICFEr.	Reúne evidências sobre diferentes intervenções farmacológicas e seus efeitos clínicos, contribuindo para a avaliação dos benefícios e das limitações dos tratamentos disponíveis.
Ismail *et al.* (2024)	Revisão de atualização terapêutica	Apresentar os avanços recentes na farmacoterapia da ICFEr.	Discute a evolução das estratégias terapêuticas, incluindo a utilização dos quatro pilares farmacológicos e novas possibilidades de otimização do tratamento.
Abdin *et al.* (2023)	Revisão prática baseada em diretrizes	Apresentar uma abordagem para a implementação do tratamento farmacológico recomendado.	Destaca a importância da introdução das classes modificadoras de prognóstico, da titulação

			individualizada e do monitoramento clínico durante o tratamento.
Kondo; Jhund; McMurray (2022)	Revisão sobre doses farmacológicas	Discutir a escolha das doses adequadas dos medicamentos utilizados na ICFEr.	Analisa a relação entre doses, tolerabilidade e benefícios clínicos, ressaltando a necessidade de equilibrar as metas terapêuticas com as condições individuais.
Williamson; Tong (2024)	Revisão clínica	Analisar o manejo da insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção reduzida.	Aborda as principais classes farmacológicas, os benefícios prognósticos e os cuidados necessários para o acompanhamento dos pacientes.
Espinoza; Alkhateeb; Siddiqui (2021)	Revisão de atualização farmacológica	Descrever os avanços na farmacoterapia da ICFEr.	Apresenta a evolução do tratamento, os mecanismos de ação dos medicamentos e a importância da associação de diferentes estratégias farmacológicas.

Packer *et al.* (2021)	Análise de ensaio clínico	Avaliar a influência da inibição da neprilisina sobre a eficácia e a segurança da empagliflozina no estudo EMPEROR-Reduced.	Contribui para a compreensão da utilização conjunta de iSGLT2 e sacubitril/valsartana, considerando os efeitos clínicos e a segurança dessa associação.
Liori *et al.* (2026)	Revisão de atualização das evidências	Sintetizar evidências recentes sobre o tratamento da insuficiência cardíaca.	Atualiza aspectos relacionados às estratégias terapêuticas, aos desfechos clínicos e às perspectivas de manejo farmacológico.
Barros *et al.* (2026)	Estudo observacional com dados de prática clínica	Comparar sacubitril/valsartana com enalapril ou losartana em doses máximas na ICFEr.	Investiga os resultados desses esquemas terapêuticos em condições reais, contribuindo para a discussão sobre escolha e otimização dos medicamentos.
Chan; Siddiqui (2024)	Revisão narrativa	Apresentar avanços recentes no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca.	Discute as principais classes farmacológicas, seus mecanismos de ação e as estratégias contemporâneas de tratamento.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A análise dos estudos permitiu identificar diferentes perspectivas sobre a evolução da farmacoterapia da ICFEr. As revisões de atualização apresentaram uma visão abrangente das classes medicamentosas e de suas aplicações clínicas, enquanto os trabalhos direcionados à titulação contribuíram para compreender os desafios relacionados à escolha das doses. Por sua vez, as publicações que analisaram associações farmacológicas e dados de prática clínica ampliaram a discussão sobre a utilização simultânea dos medicamentos e sua efetividade fora dos ambientes controlados dos ensaios clínicos.

A Tabela 2 sintetiza os principais eixos identificados nas publicações, relacionando os avanços terapêuticos, suas contribuições para o manejo da ICFEr e os artigos que fundamentam cada aspecto.

Tabela 2. Principais avanços no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Aspecto	Atualizações encontradas na literatura	Principais referências
Terapia farmacológica combinada	A utilização conjunta das quatro classes modificadoras de prognóstico permite atuar sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos e ampliar a proteção cardiovascular.	Abdin *et al.* (2023); Ismail *et al.* (2024); Liori *et al.* (2026)
Sacubitril/valsartana	A inibição do receptor da angiotensina II associada à inibição da neprilisina representa uma estratégia importante para reduzir eventos cardiovasculares em pacientes elegíveis.	Barros *et al.* (2026); Chan; Siddiqui (2024)

Inibidores de SGLT2	Dapagliflozina e empagliflozina ampliaram as possibilidades de tratamento, com benefícios para pacientes com ICFEr independentemente da presença de diabetes.	Packer *et al.* (2021); Ismail *et al.* (2024)
Betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides	Permanecem componentes essenciais da terapia, com benefícios relacionados à modulação neuro-hormonal e à redução de eventos clínicos.	Espinoza; Alkhateeb; Siddiqui (2021); Williamson; Tong (2024)
Doses e titulação	A definição da dose deve considerar as metas terapêuticas, a tolerabilidade, a pressão arterial, a função renal e os níveis de potássio.	Kondo; Jhund; McMurray (2022); Abdin *et al.* (2023)
Associação entre sacubitril/valsartana e iSGLT2	A utilização concomitante dessas classes constitui uma estratégia relevante, sendo importante avaliar os efeitos clínicos e a segurança da combinação.	Packer *et al.* (2021); Tang *et al.* (2025)
Efetividade na prática clínica	Estudos observacionais contribuem para avaliar os resultados dos tratamentos em pacientes com características e condições assistenciais diversas.	Barros *et al.* (2026); Williamson; Tong (2024)
Segurança e monitoramento	O acompanhamento clínico e laboratorial é necessário para reconhecer eventos adversos e orientar ajustes terapêuticos.	Abdin *et al.* (2023); Kondo; Jhund; McMurray (2022)
Atualização das estratégias terapêuticas	Revisões recentes integram evidências sobre medicamentos estabelecidos, otimização terapêutica e novas possibilidades de tratamento.	Tang *et al.* (2025); Liori *et al.* (2026); Chan; Siddiqui (2024)

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A análise dos artigos selecionados permitiu identificar os principais avanços no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), com destaque para a ampliação das opções terapêuticas, a associação de medicamentos com mecanismos de ação complementares e a valorização da introdução precoce das terapias modificadoras do prognóstico. A abordagem atual não se limita ao alívio dos sintomas, mas busca reduzir a mortalidade, prevenir hospitalizações, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Entre os principais avanços, destaca-se a consolidação de quatro classes farmacológicas fundamentais: os inibidores do sistema renina-angiotensina, preferencialmente o sacubitril/valsartana quando indicado; os betabloqueadores com benefício comprovado; os antagonistas dos receptores mineralocorticoides; e os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2). Essas classes atuam em diferentes mecanismos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca e, quando utilizadas de forma combinada e adequada às características clínicas do paciente, contribuem para melhorar os desfechos clínicos.

O sacubitril/valsartana representa uma das principais mudanças no tratamento da ICFEr, por combinar a inibição do receptor da angiotensina II com a inibição da neprilisina. Essa ação favorece os efeitos dos peptídeos natriuréticos e, simultaneamente, reduz os efeitos deletérios da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Na prática clínica, sua utilização pode proporcionar maior redução de hospitalizações e mortalidade cardiovascular em comparação com estratégias convencionais baseadas em inibidores da enzima conversora de angiotensina, desde que respeitadas as

indicações, contraindicações e condições hemodinâmicas do paciente.

Os inibidores de SGLT2 também representam um avanço significativo, especialmente por apresentarem benefícios cardiovasculares e renais que não dependem exclusivamente da presença de diabetes mellitus. Medicamentos dessa classe, como dapagliflozina e empagliflozina, contribuem para reduzir o risco de agravamento da insuficiência cardíaca e de hospitalização, além de favorecer a proteção renal. A possibilidade de incorporar esses fármacos ao tratamento de pacientes com ICFEr, inclusive na ausência de diabetes, ampliou o alcance da terapia e reforçou a importância de uma abordagem baseada no risco cardiovascular global.

Os betabloqueadores permanecem essenciais por reduzirem os efeitos nocivos da estimulação simpática crônica, contribuindo para a melhora da função ventricular e a redução de eventos cardiovasculares. Entretanto, sua introdução exige atenção ao estado clínico, sendo preferível iniciar o tratamento ou aumentar a dose quando o paciente estiver hemodinamicamente estável, sem sinais de descompensação aguda importante. A escolha do medicamento e a progressão da dose devem considerar a frequência cardíaca, a pressão arterial, a presença de congestão e a tolerabilidade individual.

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides, como espironolactona e eplerenona, complementam o tratamento ao reduzir os efeitos da aldosterona, que participa da retenção de sódio, da fibrose miocárdica e do remodelamento cardíaco. Apesar dos benefícios clínicos, seu uso requer acompanhamento da função

renal e dos níveis séricos de potássio, devido ao risco de hipercalemia. A avaliação laboratorial periódica é indispensável para manter a segurança terapêutica, principalmente em pacientes com doença renal crônica ou em uso concomitante de outros medicamentos que interferem no equilíbrio eletrolítico.

Outro aspecto relevante identificado foi a necessidade de iniciar as terapias modificadoras do prognóstico de maneira precoce e progressiva, evitando atrasos desnecessários na introdução das classes recomendadas. A estratégia de iniciar doses baixas de diferentes medicamentos e realizar ajustes conforme a tolerabilidade pode ser mais vantajosa do que prolongar a utilização isolada de uma classe farmacológica até alcançar sua dose máxima antes de introduzir as demais. Essa abordagem busca assegurar que o paciente receba os benefícios complementares dos principais tratamentos no menor intervalo clinicamente seguro.

A otimização das doses, entretanto, deve ser individualizada. Embora as doses-alvo estabelecidas em diretrizes representem uma referência importante, nem todos os pacientes conseguem alcançá-las devido a hipotensão, bradicardia, piora da função renal, hipercalemia ou outras limitações clínicas. Nessas situações, a prioridade consiste em manter a combinação de medicamentos com benefício prognóstico nas maiores doses toleradas, com reavaliações periódicas para identificar oportunidades de ajuste. A impossibilidade de atingir a dose máxima de uma classe não deve resultar, automaticamente, na suspensão das demais terapias indicadas.

O acompanhamento clínico e laboratorial constitui parte indispensável do tratamento farmacológico. A avaliação da pressão

arterial, frequência cardíaca, peso, sinais de congestão, função renal e eletrólitos permite identificar precocemente efeitos adversos e orientar modificações na prescrição. Além disso, a investigação de fatores que contribuem para a descompensação, como baixa adesão ao tratamento, consumo excessivo de sódio, infecções e uso de medicamentos que podem agravar a insuficiência cardíaca, favorece a prevenção de novos episódios de hospitalização.

A individualização terapêutica também deve considerar as comorbidades e as características de cada paciente. A presença de diabetes, doença renal crônica, fibrilação atrial, hipotensão ou alterações do potássio pode influenciar a escolha dos medicamentos, a sequência de introdução e a velocidade de titulação. Nesse contexto, o tratamento adequado exige avaliação contínua da relação entre benefício clínico, tolerabilidade, segurança e possibilidade de adesão, evitando a aplicação rígida de um esquema único para todos os indivíduos.

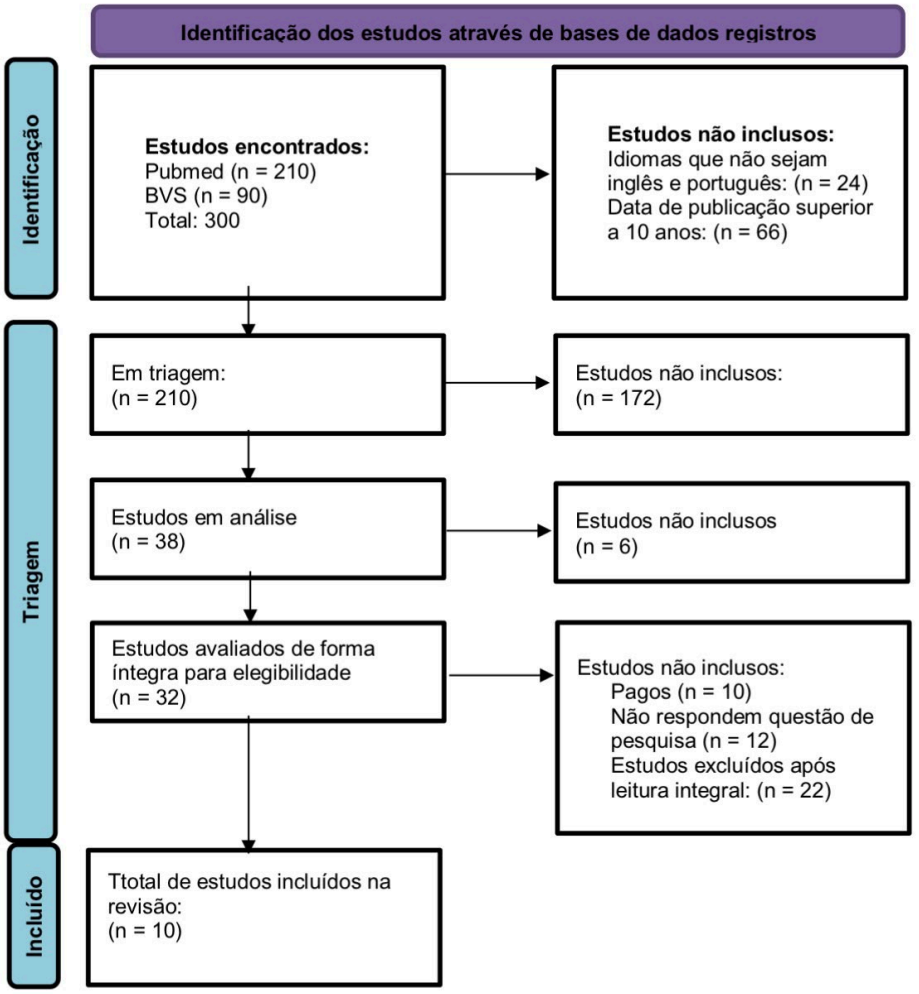
Apesar dos avanços farmacológicos, persistem desafios relacionados ao acesso aos medicamentos, ao custo do tratamento, à complexidade dos esquemas terapêuticos e à dificuldade de acompanhamento regular. A disponibilidade das quatro classes fundamentais não garante, isoladamente, que todos os pacientes recebam o tratamento recomendado. Barreiras financeiras, baixa compreensão sobre a doença, polifarmácia e falhas na transição entre a alta hospitalar e o acompanhamento ambulatorial podem comprometer a continuidade terapêutica e limitar os benefícios esperados.

Além das terapias já consolidadas, a evolução do tratamento da ICFEr depende da investigação de novas estratégias farmacológicas

e da identificação de perfis de pacientes que possam obter benefícios adicionais com intervenções específicas. A produção científica recente reforça a importância de avaliar não apenas a eficácia dos medicamentos em ensaios clínicos, mas também sua efetividade em condições reais de atendimento. Esses dados contribuem para compreender melhor a tolerabilidade, a adesão, a utilização das doses recomendadas e os resultados obtidos em populações com características clínicas variadas.

De modo geral, os resultados analisados evidenciam que o tratamento farmacológico da ICFEr evoluiu de uma estratégia centrada principalmente no controle dos sintomas para uma abordagem combinada, precoce e direcionada à modificação do prognóstico. A integração das principais classes terapêuticas, associada à titulação individualizada, à monitorização da segurança e à continuidade do acompanhamento, constitui o eixo central do manejo contemporâneo. A efetividade dessa abordagem depende tanto da escolha adequada dos medicamentos quanto da capacidade de garantir acesso, adesão e reavaliação clínica sistemática.

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos selecionados para a revisão de literatura, adaptado das recomendações PRISMA



Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Após a aplicação das etapas de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade, foram selecionados 10 estudos para compor a presente revisão. As publicações incluídas apresentaram diferentes abordagens metodológicas e permitiram reunir evidências sobre os avanços no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, incluindo a eficácia das principais classes terapêuticas, a utilização do sacubitril/valsartana, os benefícios dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, a otimização das doses e a associação entre os medicamentos recomendados. Também foram identificadas discussões sobre a segurança farmacológica, a individualização do tratamento, o acompanhamento clínico e laboratorial e os desafios relacionados à adesão e ao acesso às terapias. Esses estudos constituíram a base

para a análise dos principais aspectos relacionados à eficácia, à segurança e à aplicabilidade clínica das estratégias farmacológicas atuais, os quais serão aprofundados na discussão.

4. DISCUSSÃO

4.1. Fundamentos Fisiopatológicos da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida e Evolução do Tratamento Farmacológico

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do coração de manter um débito cardíaco adequado às necessidades metabólicas do organismo ou de fazê-lo à custa de elevadas pressões de enchimento. Essa condição está frequentemente associada à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, com fração de ejeção igual ou inferior a 40%, e pode decorrer de diferentes doenças, como cardiopatia isquêmica, hipertensão arterial, miocardiopatias e lesões valvares. Além das alterações hemodinâmicas, a progressão da doença envolve mecanismos neuro-hormonais e celulares que favorecem a deterioração da função ventricular, a retenção de líquidos e o remodelamento cardíaco. Por essa razão, o tratamento farmacológico moderno busca não apenas aliviar a congestão e a dispneia, mas também interferir nos mecanismos responsáveis pela progressão da síndrome e pelo aumento do risco de eventos cardiovasculares (Espinoza; Alkhateeb; Siddiqui, 2021; Abdin *et al.*, 2023).

Entre os mecanismos envolvidos na progressão da ICFEr, destaca-se a ativação persistente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Inicialmente, essas respostas

compensatórias contribuem para preservar a perfusão dos órgãos, mas sua manutenção favorece vasoconstrição, retenção hidrossalina, aumento da sobrecarga cardíaca e alterações estruturais do miocárdio. A elevação crônica dos níveis de catecolaminas e a ação da angiotensina II e da aldosterona também contribuem para a fibrose, a hipertrofia e a deterioração progressiva da função ventricular. A compreensão desses mecanismos fundamentou o desenvolvimento de medicamentos capazes de modificar o curso da doença, incluindo os inibidores do sistema renina-angiotensina, os betabloqueadores e os antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Essas classes passaram a ocupar posição central no tratamento por atuarem em diferentes componentes da fisiopatologia da insuficiência cardíaca (Espinoza; Alkhateeb; Siddiqui, 2021; Chan; Siddiqui, 2024).

A evolução do tratamento farmacológico também evidencia uma mudança de perspectiva em relação ao papel dos medicamentos na ICFEr. Durante muito tempo, parte importante do manejo esteve direcionada ao controle dos sintomas e da retenção de líquidos, especialmente por meio dos diuréticos. Embora esses fármacos continuem essenciais para o alívio da congestão, seu efeito predominante sobre os sintomas difere da ação das terapias que modificam o prognóstico. A incorporação de medicamentos com benefício demonstrado na redução de hospitalizações e mortalidade permitiu estabelecer uma abordagem mais abrangente, na qual o controle clínico é associado à prevenção da progressão da doença. Essa distinção é fundamental, pois a melhora da dispneia ou do edema não significa, necessariamente, que os mecanismos responsáveis pelo dano miocárdico estejam adequadamente controlados (Williamson; Tong, 2024; Abdin *et al.*, 2023).

Outro avanço relevante foi a ampliação das possibilidades terapêuticas a partir da incorporação dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus. A demonstração de benefícios cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca, inclusive naqueles sem diabetes, modificou a compreensão sobre o alcance clínico dessa classe. A dapagliflozina e a empagliflozina passaram a integrar as principais estratégias de tratamento da ICFEr por contribuírem para a redução de eventos relacionados ao agravamento da doença. Essa evolução reforçou a importância de compreender a insuficiência cardíaca como uma síndrome complexa, na qual diferentes mecanismos fisiopatológicos podem ser abordados simultaneamente, e não apenas como uma consequência isolada da redução da contratilidade ventricular (Packer *et al.*, 2021; Ismail *et al.*, 2024).

Dessa maneira, os avanços farmacológicos no tratamento da ICFEr refletem a transição de uma abordagem predominantemente sintomática para uma estratégia direcionada à modificação do prognóstico. A utilização combinada de medicamentos com mecanismos complementares permite intervir em diferentes vias envolvidas na progressão da doença, desde a ativação neuro-hormonal até alterações relacionadas à função renal e ao equilíbrio hemodinâmico. Entretanto, os benefícios esperados dependem da seleção adequada dos fármacos, da introdução oportuna, da titulação conforme a tolerabilidade e do acompanhamento clínico contínuo. A compreensão desses fundamentos constitui a base para analisar as principais classes terapêuticas atualmente recomendadas e suas contribuições para a redução da morbimortalidade cardiovascular (Tang *et al.*, 2025; Chan; Siddiqui, 2024; Liori *et al.*, 2026).

4.2. Os Quatro Pilares Farmacológicos no Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

O tratamento contemporâneo da ICFEr está fundamentado na associação de quatro classes farmacológicas principais: inibidores do sistema renina-angiotensina, preferencialmente o sacubitril/valsartana quando indicado; betabloqueadores com benefício comprovado; antagonistas dos receptores mineralocorticoides; e inibidores de SGLT2. Essa estratégia busca atuar simultaneamente em mecanismos fisiopatológicos distintos, ampliando a proteção cardiovascular e reduzindo o risco de descompensação. A abordagem combinada representa uma mudança importante em relação aos esquemas que priorizavam a introdução sequencial prolongada de medicamentos, uma vez que a utilização precoce das diferentes classes permite oferecer benefícios complementares durante as fases iniciais do tratamento. A escolha e a sequência de introdução, contudo, devem respeitar a condição hemodinâmica, a função renal, os níveis de potássio e as demais características clínicas de cada paciente (Abdin *et al.*, 2023; Williamson; Tong, 2024).

O sacubitril/valsartana constitui uma opção preferencial para muitos pacientes com ICFEr elegíveis à inibição do sistema renina-angiotensina. Sua ação combina o bloqueio do receptor da angiotensina II com a inibição da neprilisina, enzima responsável pela degradação de peptídeos natriuréticos. Essa associação favorece mecanismos relacionados à natriurese, à vasodilatação e à redução da sobrecarga cardíaca, ao mesmo tempo que limita os efeitos deletérios da angiotensina II. Na prática clínica, a utilização desse medicamento exige atenção à pressão arterial, à função renal e à concentração sérica de potássio. Também é necessário respeitar

o intervalo de pelo menos 36 horas entre a suspensão de um inibidor da enzima conversora de angiotensina e o início do sacubitril/valsartana, devido ao risco de angioedema. A indicação deve considerar as características do paciente e a possibilidade de tolerar a terapia, sem comprometer a segurança hemodinâmica (Abdin *et al.*, 2023; Barros *et al.*, 2026).

Os betabloqueadores com benefício comprovado na ICFEr, como carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol, exercem efeitos importantes sobre a atividade simpática excessiva. Ao reduzir a estimulação adrenérgica persistente, esses medicamentos contribuem para diminuir a frequência cardíaca, limitar o consumo de oxigênio pelo miocárdio e favorecer a recuperação funcional ventricular. Seus benefícios dependem da utilização regular e da progressão cuidadosa das doses, sendo necessário considerar a pressão arterial, a frequência cardíaca e a presença de sinais de descompensação. Em pacientes com congestão importante ou instabilidade hemodinâmica, a introdução ou o aumento da dose deve ser cuidadosamente avaliado, enquanto indivíduos clinicamente estáveis podem se beneficiar de ajustes progressivos. A utilização de um betabloqueador com evidência específica para ICFEr é importante, pois os resultados não devem ser extrapolados automaticamente para todos os medicamentos dessa classe (Kondo; Jhund; McMurray, 2022; Williamson; Tong, 2024).

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides, representados pela espironolactona e pela eplerenona, complementam o tratamento ao bloquear os efeitos da aldosterona, contribuindo para reduzir a retenção de sódio e os processos relacionados à fibrose e ao remodelamento cardíaco. Apesar de seus benefícios, esses medicamentos exigem monitorização regular da função renal e do

potássio sérico, especialmente porque a associação com outros fármacos que interferem no sistema renina-angiotensina pode aumentar o risco de hipercalemia. A avaliação laboratorial deve ocorrer antes do início do tratamento e após sua introdução ou ajuste, com a frequência definida conforme o risco clínico. A presença de doença renal ou de níveis elevados de potássio pode limitar a utilização segura dessa classe, tornando necessária uma análise individualizada dos benefícios e riscos. Portanto, sua inclusão no esquema terapêutico deve estar acompanhada de um plano de acompanhamento capaz de identificar precocemente alterações que exijam intervenção (Abdin *et al.*, 2023; Chan; Siddiqui, 2024).

Os iSGLT2, especialmente dapagliflozina e empagliflozina, completam os quatro pilares e ampliaram as possibilidades de tratamento para diferentes perfis de pacientes. Seus benefícios na ICFEr não dependem exclusivamente da redução da glicemia, o que permite sua utilização em pacientes sem diabetes quando não existem contraindicações e a função renal está dentro dos limites apropriados para o medicamento. Além da redução do risco de agravamento da insuficiência cardíaca, essa classe apresenta efeitos favoráveis sobre desfechos renais e pode ser incorporada sem exigir, em geral, a mesma estratégia de titulação progressiva utilizada para betabloqueadores ou bloqueadores do sistema renina-angiotensina. Ainda assim, é importante avaliar a função renal, o estado volêmico e o risco de eventos adversos, incluindo infecções genitais e, em situações específicas, cetoacidose. A associação dos iSGLT2 às demais classes permite uma abordagem complementar, com mecanismos de ação distintos e potencial para melhorar os resultados clínicos (Packer *et al.*, 2021; Ismail *et al.*, 2024; Tang *et al.*, 2025).

A efetividade dos quatro pilares depende não apenas da prescrição das classes indicadas, mas também da capacidade de introduzi-las e mantê-las de forma segura. A ausência de uma classe sem justificativa clínica pode representar uma oportunidade terapêutica perdida, enquanto a tentativa de atingir rapidamente doses elevadas sem considerar a tolerabilidade pode aumentar o risco de hipotensão, alterações renais ou distúrbios eletrolíticos. Por isso, a condução deve envolver avaliação clínica regular, revisão da prescrição, orientação sobre adesão e identificação de barreiras ao acesso. A estratégia mais adequada é aquela que procura garantir a utilização das quatro classes, nas doses recomendadas ou máximas toleradas, respeitando as limitações individuais e priorizando a continuidade do tratamento (Kondo; Jhund; McMurray, 2022; Abdin *et al.*, 2023; Liori *et al.*, 2026).

4.3. Sacubitril/Valsartana e Inibidores de SGLT2: Avanços Terapêuticos e Impacto nos Desfechos Clínicos

A incorporação do sacubitril/valsartana representou um avanço importante no tratamento da ICFEr ao oferecer uma alternativa que combina a inibição do sistema renina-angiotensina com o aumento da atividade dos peptídeos natriuréticos. Essa ação farmacológica busca reduzir a vasoconstrição, a retenção hidrossalina e o remodelamento cardíaco, contribuindo para o controle da doença e a prevenção de eventos cardiovasculares. Em pacientes adequadamente selecionados, o medicamento pode ser utilizado em substituição a um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou a um bloqueador do receptor da angiotensina, conforme a situação clínica e as recomendações aplicáveis. Entretanto, a escolha deve considerar fatores como pressão arterial, função renal, potássio sérico, histórico de angioedema e

tolerabilidade, uma vez que o benefício esperado precisa ser equilibrado com os riscos individuais (Abdin *et al.*, 2023; Williamson; Tong, 2024).

A avaliação do sacubitril/valsartana em comparação com tratamentos convencionais também contribui para compreender sua aplicabilidade na prática clínica. Enquanto os ensaios clínicos fornecem evidências sobre eficácia e segurança em populações selecionadas, estudos realizados em condições reais de atendimento podem ajudar a compreender como os resultados se comportam diante de diferentes perfis de pacientes, padrões de prescrição e limitações de tolerabilidade. Nesse contexto, a análise de dados do mundo real pode complementar as evidências experimentais, especialmente no que se refere à utilização de doses máximas, à persistência do tratamento e à comparação com alternativas farmacológicas. Contudo, diferenças entre os grupos tratados e possíveis fatores de confusão devem ser considerados, pois estudos observacionais não estabelecem causalidade com a mesma robustez dos ensaios clínicos randomizados (Barros *et al.*, 2026; Tang *et al.*, 2025).

Os inibidores de SGLT2 também modificaram a abordagem farmacológica da ICFEr ao demonstrar benefícios clínicos em pacientes com e sem diabetes mellitus. Essa característica ampliou a indicação da classe e reduziu a dependência de critérios exclusivamente glicêmicos para sua utilização no contexto da insuficiência cardíaca. A dapagliflozina e a empagliflozina contribuem para reduzir eventos relacionados ao agravamento da doença, com benefícios que complementam aqueles obtidos com os bloqueadores neuro-hormonais. A possibilidade de incorporar esses medicamentos em diferentes perfis metabólicos reforça a

necessidade de avaliar a ICFEr a partir de uma perspectiva cardiovascular e renal integrada. Ainda assim, a prescrição deve considerar as condições clínicas, a função renal, o estado de hidratação e as contraindicações específicas, sem presumir que todos os pacientes apresentem o mesmo perfil de resposta (Packer *et al.*, 2021; Ismail *et al.*, 2024).

A utilização conjunta de sacubitril/valsartana e iSGLT2 também merece atenção porque as classes atuam por mecanismos diferentes e podem ser combinadas aos demais pilares do tratamento. A associação não deve ser entendida como substituição de uma terapia por outra, mas como parte de uma estratégia abrangente de proteção cardiovascular. A evidência sobre a utilização concomitante de empagliflozina e inibição da neprilisina contribui para discutir a compatibilidade entre essas abordagens e a possibilidade de obter benefícios complementares. Na prática, a combinação exige acompanhamento para avaliar pressão arterial, função renal, estado volêmico e tolerabilidade global, principalmente em pacientes que utilizam diuréticos ou apresentam limitações hemodinâmicas. A introdução deve ser individualizada, mas não deve ser postergada sem necessidade quando o paciente apresenta condições clínicas para receber as terapias indicadas (Packer *et al.*, 2021; Abdin *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços, a adoção dessas classes ainda pode ser limitada por custo, disponibilidade, diferenças nas práticas assistenciais e dificuldade de acompanhamento. Alguns pacientes permanecem em esquemas terapêuticos incompletos por barreiras financeiras, receio de efeitos adversos ou ausência de reavaliação após a alta hospitalar. Além disso, a melhora dos sintomas pode levar à falsa impressão de que o tratamento pode ser reduzido ou interrompido,

mesmo quando os medicamentos apresentam benefícios prognósticos que vão além do alívio imediato. Dessa forma, a incorporação do sacubitril/valsartana e dos iSGLT2 deve estar associada à educação do paciente, à revisão periódica da prescrição e à identificação de oportunidades para otimizar o tratamento. O avanço farmacológico alcança maior impacto quando as terapias recomendadas são efetivamente disponibilizadas e mantidas de maneira segura e contínua (Chan; Siddiqui, 2024; Ismail *et al.*, 2024; Liori *et al.*, 2026).

4.4. Otimização das Doses, Titulação Farmacológica e Individualização do Tratamento

A otimização das doses representa uma etapa fundamental no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), uma vez que a eficácia das terapias modificadoras do prognóstico depende da utilização adequada dos medicamentos e de sua manutenção ao longo do tempo. Embora as diretrizes estabeleçam doses-alvo para as principais classes farmacológicas, a resposta clínica e a tolerabilidade variam entre os pacientes. Fatores como idade, pressão arterial, frequência cardíaca, função renal, concentração sérica de potássio e presença de congestão podem influenciar a velocidade de introdução e o aumento das doses. Dessa forma, a titulação deve ser conduzida de maneira individualizada, procurando alcançar as doses recomendadas sempre que possível, sem comprometer a segurança clínica. A impossibilidade de atingir a dose-alvo não deve impedir a utilização das demais classes com benefício prognóstico quando estas forem toleradas (Kondo; Jhund; McMurray, 2022; Abdin *et al.*, 2023).

A estratégia tradicional de introduzir um medicamento e aumentar progressivamente sua dose até atingir o alvo antes de iniciar outra classe pode prolongar o tempo necessário para que o paciente receba o conjunto de terapias recomendadas. Por esse motivo, a abordagem contemporânea valoriza a introdução relativamente precoce dos quatro pilares farmacológicos, com ajustes progressivos conforme as condições clínicas. Essa estratégia procura reduzir o período durante o qual o paciente permanece sem os benefícios de uma ou mais classes terapêuticas. Entretanto, a sequência de introdução não deve ser rígida, pois pacientes com hipotensão, bradicardia, congestão importante ou alterações renais podem apresentar necessidades distintas. A definição da ordem e da velocidade de titulação deve considerar o principal fator limitante de cada caso e a possibilidade de reavaliar o paciente em intervalos apropriados (Abdin *et al.*, 2023; Ismail *et al.*, 2024).

A pressão arterial constitui um dos principais parâmetros que influenciam a otimização farmacológica, especialmente durante a introdução do sacubitril/valsartana e dos betabloqueadores. Em pacientes com pressão arterial reduzida, a titulação pode ser limitada por tontura, fraqueza ou manifestações de hipotensão sintomática. Nessas situações, é importante avaliar o estado volêmico, a presença de congestão, o uso de outros medicamentos hipotensores e a necessidade de ajustes no esquema diurético. A redução indiscriminada das terapias modificadoras do prognóstico deve ser evitada quando existem alternativas para corrigir fatores reversíveis. A conduta deve buscar preservar os medicamentos com benefício comprovado, utilizando doses compatíveis com a tolerabilidade e reavaliando periodicamente a possibilidade de novos aumentos (Kondo; Jhund; McMurray, 2022; Williamson; Tong, 2024).

A função renal e o equilíbrio eletrolítico também exercem influência direta sobre a segurança da titulação. O bloqueio do sistema renina-angiotensina e a utilização de antagonistas dos receptores mineralocorticoides podem provocar alterações na creatinina e aumentar o risco de hipercalemia, especialmente em pacientes com doença renal crônica. Por isso, a avaliação da função renal e dos níveis séricos de potássio deve ser realizada antes do início dessas terapias e repetida após a introdução ou o ajuste das doses, de acordo com o risco individual. Pequenas alterações laboratoriais não devem levar automaticamente à suspensão definitiva dos medicamentos, mas precisam ser interpretadas em conjunto com o estado clínico, a magnitude da mudança e a possibilidade de corrigir fatores associados. A identificação precoce dessas alterações permite ajustar a prescrição e preservar os benefícios terapêuticos sempre que houver condições de segurança (Abdin *et al.*, 2023; Chan; Siddiqui, 2024).

A individualização também envolve reconhecer que a dose máxima tolerada pode ser mais relevante para a prática clínica do que a tentativa de atingir uma dose-alvo de forma inflexível. Em alguns pacientes, doses menores de diferentes classes podem ser mais viáveis do que doses elevadas de poucos medicamentos, especialmente quando existem limitações hemodinâmicas ou laboratoriais. Essa abordagem favorece a utilização de mecanismos farmacológicos complementares e permite adaptar o tratamento às características individuais. Além disso, a adesão, o custo, a disponibilidade dos medicamentos e a capacidade de comparecer às consultas interferem na efetividade do esquema prescrito. Portanto, a otimização farmacológica deve ser compreendida como um processo contínuo, baseado na avaliação clínica, na monitorização da segurança e na revisão sistemática das

possibilidades de melhorar o tratamento (Kondo; Jhund; McMurray, 2022; Ismail *et al.*, 2024; Liori *et al.*, 2026).

4.5. Segurança Farmacológica, Monitorização Clínica e Prevenção de Descompensações

A segurança farmacológica constitui um componente indispensável do tratamento da ICFEr, uma vez que os medicamentos responsáveis pela redução da morbimortalidade cardiovascular também podem produzir efeitos adversos que exigem acompanhamento. A associação de diferentes classes terapêuticas aumenta a complexidade da prescrição e torna necessária a avaliação sistemática da pressão arterial, da frequência cardíaca, da função renal, dos eletrólitos e do estado volêmico. O objetivo não é apenas identificar complicações após seu aparecimento, mas reconhecer precocemente alterações que possam comprometer a continuidade do tratamento. Dessa maneira, a monitorização deve ser integrada à rotina assistencial desde o início da terapia e durante os ajustes das doses, considerando a condição clínica e os fatores de risco de cada paciente (Abdin *et al.*, 2023; Williamson; Tong, 2024).

A hipotensão sintomática representa uma das limitações mais relevantes durante a utilização de medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina e a atividade simpática. O sacubitril/valsartana e os betabloqueadores podem contribuir para a redução da pressão arterial, especialmente durante a titulação ou quando associados a outros fármacos com efeito hipotensor. Entretanto, a interpretação dos valores pressóricos deve considerar a presença de sintomas, a perfusão periférica e os sinais de congestão, em vez de se basear exclusivamente em uma medida isolada. Em pacientes com hipotensão, é necessário avaliar a possibilidade de

desidratação, uso excessivo de diuréticos, infecção ou outros fatores potencialmente reversíveis. Essa avaliação favorece ajustes mais precisos e reduz o risco de interromper terapias benéficas sem uma justificativa clínica consistente (Kondo; Jhund; McMurray, 2022; Abdin *et al.*, 2023).

As alterações da função renal e os distúrbios do potássio merecem atenção particular em pacientes que utilizam bloqueadores do sistema renina-angiotensina e antagonistas dos receptores mineralocorticoides. A hipercalemia pode aumentar o risco de arritmias, enquanto a deterioração relevante da função renal pode exigir reavaliação das doses e das condições clínicas associadas. A interpretação dos resultados laboratoriais deve levar em conta os valores basais, a evolução temporal, o estado volêmico e o uso concomitante de medicamentos que interferem na função renal ou no equilíbrio eletrolítico. A solicitação de exames após a introdução e a titulação dos medicamentos permite identificar alterações precoces e orientar a necessidade de medidas corretivas. Esse acompanhamento é especialmente importante em idosos e em pessoas com doença renal crônica, nos quais a margem de tolerabilidade pode ser menor (Chan; Siddiqui, 2024; Abdin *et al.*, 2023).

Os diuréticos continuam desempenhando papel essencial no controle da congestão, especialmente em pacientes com edema periférico, dispneia e sinais de elevação das pressões de enchimento. Entretanto, sua utilização exige equilíbrio entre a remoção do excesso de líquido e a prevenção da hipovolemia, que pode contribuir para hipotensão, alterações eletrolíticas e piora da função renal. A necessidade de diuréticos deve ser reavaliada conforme a evolução dos sintomas, o peso, o exame físico e os resultados

laboratoriais. Embora sejam importantes para aliviar a congestão, os diuréticos de alça não substituem as quatro classes farmacológicas com benefício prognóstico comprovado. Assim, o controle dos sintomas deve ocorrer paralelamente à manutenção e à otimização das terapias modificadoras da doença, quando clinicamente indicadas (Williamson; Tong, 2024; Chan; Siddiqui, 2024).

A prevenção de novas descompensações depende, ainda, da identificação de fatores associados à piora clínica. A baixa adesão aos medicamentos, a interrupção do tratamento após a melhora dos sintomas, o consumo excessivo de sódio, as infecções e o uso de fármacos que podem agravar a insuficiência cardíaca estão entre os aspectos que merecem investigação. A orientação do paciente e de seus familiares sobre sinais de alerta, como aumento rápido do peso, piora da dispneia, edema progressivo e redução da tolerância aos esforços, pode favorecer a procura oportuna por atendimento. O acompanhamento após a alta hospitalar também é importante para revisar a prescrição, verificar a tolerabilidade e planejar a titulação das doses. Dessa forma, a segurança farmacológica não depende exclusivamente das propriedades dos medicamentos, mas também da qualidade do acompanhamento e da capacidade de prevenir e reconhecer precocemente situações de risco (Ismail *et al.*, 2024; Liori *et al.*, 2026).

4.6. Terapias Complementares, Evidências de Vida Real e Perspectivas de Avanço no Tratamento da ICFEr

Apesar da consolidação dos quatro pilares farmacológicos, o tratamento da ICFEr continua sendo objeto de investigação, especialmente em relação às estratégias que podem complementar as terapias estabelecidas e melhorar os resultados em diferentes

perfis de pacientes. A evolução do conhecimento sobre a fisiopatologia da doença tem estimulado pesquisas que avaliam novas combinações farmacológicas, estratégias de otimização e abordagens direcionadas a comorbidades. Entretanto, a incorporação de uma nova intervenção exige evidências consistentes de eficácia e segurança, além da avaliação de sua contribuição adicional em relação ao tratamento já recomendado. Essa cautela é necessária porque a presença de um mecanismo de ação biologicamente plausível não garante, isoladamente, que um medicamento produza benefícios clínicos relevantes ou que seja superior às alternativas existentes (Ismail *et al.*, 2024; Chan; Siddiqui, 2024).

As evidências provenientes de estudos realizados na prática clínica complementam os resultados dos ensaios clínicos randomizados, pois permitem observar a utilização dos medicamentos em populações com maior diversidade de características e comorbidades. Esses estudos podem contribuir para compreender a tolerabilidade em condições reais, a persistência do tratamento, a utilização das doses recomendadas e as dificuldades relacionadas à implementação das terapias. A análise de Barros et al. (2026), que compara sacubitril/valsartana com enalapril ou losartana em doses máximas na ICFEr utilizando dados de vida real, insere-se nesse contexto. Contudo, resultados observacionais precisam ser interpretados considerando possíveis diferenças entre os grupos, vieses de seleção e fatores de confusão que podem influenciar os desfechos. Assim, essas evidências são úteis para complementar, mas não substituir, os dados de ensaios clínicos controlados (Barros *et al.*, 2026; Tang *et al.*, 2025).

Outro aspecto relevante consiste em compreender a relação entre o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca e as condições clínicas associadas, especialmente doença renal crônica, diabetes mellitus e outras doenças cardiovasculares. A presença dessas comorbidades pode influenciar tanto o prognóstico quanto a escolha e a tolerabilidade dos medicamentos. Os iSGLT2 exemplificam essa integração ao apresentar benefícios cardiovasculares e renais que ampliam sua relevância para além do controle glicêmico. Ao mesmo tempo, o acompanhamento deve considerar as necessidades específicas de cada paciente, incluindo ajustes de doses quando necessários, monitorização laboratorial e prevenção de interações medicamentosas. Essa abordagem integrada reforça que o manejo da ICFEr deve considerar o conjunto das condições clínicas, evitando decisões terapêuticas baseadas exclusivamente na fração de ejeção ou na presença isolada de sintomas (Packer *et al.*, 2021; Williamson; Tong, 2024; Liori *et al.*, 2026).

A aplicação das evidências também depende da capacidade dos serviços de saúde de implementar as recomendações terapêuticas. O custo dos medicamentos, as diferenças de acesso entre os sistemas de saúde, a disponibilidade de acompanhamento especializado e a dificuldade de realizar exames periódicos podem limitar a utilização dos esquemas recomendados. Além disso, a complexidade da prescrição pode comprometer a adesão, sobretudo quando o paciente precisa administrar diversos medicamentos em horários diferentes e compreender orientações relacionadas a efeitos adversos e monitorização. Estratégias de educação em saúde, revisão periódica da prescrição, acompanhamento após a alta hospitalar e integração entre atenção primária e serviços especializados podem ajudar a reduzir essas

barreiras. Dessa forma, o avanço farmacológico precisa ser acompanhado por medidas que permitam transformar as evidências científicas em benefícios efetivos na prática assistencial (Abdin *et al.*, 2023; Ismail *et al.*, 2024).

Por fim, as perspectivas para o tratamento da ICFEr envolvem tanto o aperfeiçoamento das terapias disponíveis quanto a identificação de estratégias capazes de melhorar a implementação do tratamento. A ampliação do acesso aos quatro pilares, a otimização individualizada das doses e a prevenção de interrupções desnecessárias permanecem prioridades para reduzir a carga clínica da doença. Paralelamente, novas pesquisas podem contribuir para esclarecer quais pacientes apresentam maior benefício com determinadas combinações, como otimizar a sequência de introdução dos medicamentos e como reduzir eventos adversos sem comprometer a proteção cardiovascular. A interpretação conjunta de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos de vida real permite uma compreensão mais abrangente das possibilidades e limitações da terapêutica atual. Assim, os avanços futuros dependerão não apenas da descoberta de novas opções farmacológicas, mas também da capacidade de garantir que os tratamentos comprovadamente eficazes sejam utilizados de maneira oportuna, segura e contínua (Tang *et al.*, 2025; Ismail *et al.*, 2024; Liori *et al.*, 2026).

4.7. Desafios na Implementação do Tratamento Farmacológico, Adesão Terapêutica e Acesso aos Medicamentos

Apesar dos avanços no tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), a implementação das terapias recomendadas na prática clínica ainda representa um

desafio. Embora as evidências sustentem a utilização combinada de betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina, preferencialmente sacubitril/valsartana quando indicado, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), nem todos os pacientes recebem essas classes de forma simultânea. Entre os fatores envolvidos estão a complexidade do esquema terapêutico, as condições clínicas individuais, a disponibilidade dos medicamentos e as dificuldades relacionadas ao acompanhamento contínuo. Dessa forma, a incorporação das evidências científicas à rotina assistencial depende não apenas da eficácia dos fármacos, mas também da organização dos serviços de saúde e da capacidade de manter o tratamento ao longo do tempo (Abdin *et al.*, 2023; Williamson; Tong, 2024).

A adesão terapêutica constitui outro aspecto fundamental, uma vez que a ICFEr geralmente exige o uso contínuo de múltiplos medicamentos, com ajustes progressivos das doses e monitorização clínica e laboratorial. A ocorrência de efeitos adversos, a presença de outras doenças crônicas, a quantidade de comprimidos utilizados diariamente e a compreensão limitada sobre os benefícios do tratamento podem comprometer a continuidade da farmacoterapia. Nesse contexto, a orientação individualizada, a revisão periódica das prescrições e a participação ativa do paciente nas decisões terapêuticas são estratégias importantes para favorecer a adesão. O acompanhamento deve esclarecer que os benefícios dos medicamentos ultrapassam o alívio dos sintomas, incluindo a redução do risco de hospitalização e de eventos cardiovasculares desfavoráveis (Espinoza; Alkhateeb; Siddiqui, 2021; Chan; Siddiqui, 2024).

O acesso às terapias mais recentes também influencia a qualidade do cuidado. Medicamentos como sacubitril/valsartana e os iSGLT2 ampliaram as possibilidades de tratamento, mas sua utilização pode ser limitada por custos, critérios de dispensação, diferenças na disponibilidade entre os serviços e dificuldades de acompanhamento especializado. Essas barreiras podem contribuir para desigualdades na implementação das recomendações clínicas, sobretudo em pacientes que dependem de recursos públicos ou apresentam condições socioeconômicas desfavoráveis. Por isso, a avaliação da efetividade do tratamento deve considerar não apenas os resultados observados em ensaios clínicos, mas também a viabilidade de disponibilizar as terapias de maneira contínua e equitativa na prática cotidiana (Ismail *et al.*, 2024; Williamson; Tong, 2024).

Diante desses desafios, estratégias assistenciais estruturadas podem favorecer a aplicação das recomendações terapêuticas. A conciliação medicamentosa, a educação em saúde, o monitoramento de sintomas e sinais de congestão, a avaliação periódica da função renal e dos eletrólitos e a titulação programada dos medicamentos contribuem para um cuidado mais seguro e organizado. Além disso, a atuação integrada de médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais pode facilitar a identificação precoce de dificuldades relacionadas à adesão e à tolerabilidade. Assim, a otimização do tratamento da ICFEr exige uma abordagem que associe a escolha adequada dos fármacos à continuidade do acompanhamento e à redução das barreiras que impedem sua utilização (Abdin *et al.*, 2023; Kondo; Jhund; McMurray, 2022).

4.8. Limitações das Evidências e Perspectivas Futuras para o Tratamento Farmacológico da ICFEr

Embora o tratamento farmacológico da ICFEr tenha evoluído significativamente, a interpretação das evidências disponíveis exige considerar as diferenças entre os estudos quanto ao desenho metodológico, às características dos participantes, ao tempo de acompanhamento e aos desfechos avaliados. Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e estudos observacionais contribuem de maneiras distintas para a compreensão dos benefícios e riscos das terapias. Enquanto os ensaios clínicos permitem avaliar a eficácia em condições controladas, os estudos de vida real ajudam a compreender a efetividade em populações mais heterogêneas. A integração desses resultados é relevante, mas diferenças metodológicas e clínicas podem limitar comparações diretas e exigir cautela na generalização dos achados para todos os pacientes com ICFEr (Tang *et al.*, 2025; Liori *et al.*, 2026).

Outra questão importante envolve a individualização do tratamento em grupos pouco representados ou com maior complexidade clínica. Pacientes idosos, pessoas com fragilidade, doença renal crônica, hipotensão, múltiplas comorbidades ou intolerância a determinadas classes farmacológicas podem apresentar dificuldades para alcançar as doses recomendadas nos estudos. Além disso, a resposta terapêutica e a tolerabilidade variam entre indivíduos, tornando necessário equilibrar os benefícios prognósticos com os riscos de eventos adversos. Nesse sentido, pesquisas futuras devem aprofundar a avaliação de estratégias de titulação, combinações farmacológicas e critérios de monitorização que permitam ampliar a utilização das terapias modificadoras do prognóstico sem comprometer a segurança do paciente (Kondo; Jhund; McMurray, 2022; Abdin *et al.*, 2023).

As perspectivas futuras também incluem o aprimoramento das estratégias para iniciar e combinar precocemente as principais classes farmacológicas, com atenção à tolerabilidade e às características clínicas individuais. A evidência acumulada sobre os quatro pilares terapêuticos reforça a importância de evitar atrasos desnecessários na introdução dos medicamentos indicados e de reavaliar frequentemente a necessidade de ajustes. Entretanto, ainda são necessários estudos que esclareçam a melhor sequência de introdução das terapias em diferentes perfis clínicos, a abordagem de pacientes com contraindicações relativas e a manutenção do tratamento em longo prazo. A investigação de estratégias assistenciais que facilitem a implementação das recomendações também pode contribuir para aproximar os resultados da prática clínica daqueles observados nos estudos controlados (Ismail *et al.*, 2024; Chan; Siddiqui, 2024; Tang *et al.*, 2025).

Por fim, o avanço da farmacoterapia deve ser acompanhado por pesquisas que avaliem não apenas a redução da mortalidade e das hospitalizações, mas também a qualidade de vida, a capacidade funcional, a segurança, a adesão e a sustentabilidade econômica das intervenções. Estudos observacionais contemporâneos podem complementar os ensaios clínicos ao investigar o desempenho dos tratamentos em populações diversas e em diferentes contextos assistenciais. Nesse cenário, análises de vida real sobre sacubitril/valsartana e outras terapias contribuem para compreender como os benefícios descritos em estudos controlados se traduzem na assistência cotidiana, embora seus resultados devam ser interpretados considerando possíveis fatores de confusão e limitações metodológicas. Portanto, a evolução do tratamento da ICFEr dependerá da produção contínua de evidências robustas, da

atualização das recomendações clínicas e da ampliação do acesso às terapias que demonstram benefícios relevantes (Barros *et al.*, 2026; Liori *et al.*, 2026; Packer *et al.*, 2021).

5. CONCLUSÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida representa uma condição clínica de elevada complexidade, associada à redução da capacidade de bombeamento do coração, à limitação funcional e ao risco aumentado de hospitalizações e mortalidade cardiovascular. Os avanços no tratamento farmacológico modificaram significativamente o manejo da doença, ampliando as possibilidades de controle dos sintomas e de melhora do prognóstico. Nesse contexto, a utilização de terapias que atuam em diferentes mecanismos fisiopatológicos tornou-se fundamental para reduzir a progressão da insuficiência cardíaca e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes.

Entre as principais estratégias terapêuticas, destacam-se os quatro pilares farmacológicos: betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina, com preferência pelo sacubitril/valsartana quando indicado e tolerado, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2. A associação dessas classes permite abordar diferentes mecanismos envolvidos na progressão da doença, com benefícios que vão além da melhora sintomática. Entretanto, a escolha dos medicamentos e a definição das doses devem considerar as condições clínicas, a pressão arterial, a função renal, os níveis de potássio e a tolerabilidade individual, tornando indispensável o acompanhamento periódico.

A análise também evidenciou a importância da otimização das doses, da introdução oportuna das terapias recomendadas e da monitorização clínica e laboratorial para garantir maior efetividade e segurança. Apesar dos benefícios demonstrados, persistem desafios relacionados à adesão ao tratamento, à ocorrência de efeitos adversos, à presença de comorbidades e às dificuldades de acesso a determinados medicamentos. Além disso, diferenças metodológicas entre os estudos e a variabilidade das populações avaliadas devem ser consideradas na interpretação das evidências e na aplicação dos resultados à prática clínica.

Dessa forma, o tratamento farmacológico da ICFEr deve ser fundamentado em evidências científicas atualizadas e conduzido de maneira individualizada, buscando integrar a combinação adequada de medicamentos, a titulação das doses e o acompanhamento contínuo. Novas pesquisas, especialmente aquelas que avaliem os resultados em diferentes perfis de pacientes, a efetividade em condições reais de assistência, a segurança em longo prazo e as estratégias para ampliar o acesso às terapias, poderão contribuir para aperfeiçoar o manejo da doença. Assim, a incorporação racional dos avanços farmacológicos, associada ao cuidado multiprofissional e à participação ativa do paciente, permanece essencial para melhorar a qualidade de vida e reduzir os desfechos desfavoráveis relacionados à insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDIN, Amr *et al*. A practical approach to the guideline-directed pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. **ESC Heart Failure,** v. 10, n. 1, p. 24–31, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/ehf2.14197.

BARROS, Renato de Carvalho *et al.* Sacubitril/valsartan versus enalapril or losartan at maximum doses in heart failure with reduced ejection fraction: real-world data. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 123, n. 7, e20260069, 2026. DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20260069.

CHAN, Jonathan C. H.; SIDDIQUI, Areeb. Pharmacological treatment of heart failure: recent advances. **Current Cardiology Reviews,** v. 20, n. 2, e260124226348, 2024. DOI: https://doi.org/10.2174/011573403X270178231228061314.

ESPINOZA, Clifton; ALKHATEEB, Haider; SIDDIQUI, Tariq. Updates in pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction. **Annals of Translational Medicine,** v. 9, n. 6, art. 516, 2021. DOI: https://doi.org/10.21037/atm-20-4640.

ISMAIL, Zahra *et al.* Advances in pharmacotherapy for heart failure and reduced ejection fraction: what's new in 2024? **Expert Opinion on Pharmacotherapy,** v. 25, n. 14, p. 1887–1902, 2024. DOI: https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2408376.

KONDO, Toru; JHUND, Pardeep S.; MCMURRAY, John J. V. Drug therapy for heart failure with reduced ejection fraction: what is the "right" dose? **European Journal of Heart Failure,** v. 24, n. 3, p. 421–430, 2022. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.2447.

LIORI, Sotiria *et al.* Heart failure evidence update 2026. **Heart Failure Reviews,** v. 31, n. 1, art. 34, 2026. DOI: https://doi.org/10.1007/s10741-026-10609-3.

PACKER, Milton *et al.* Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart

failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. **European Heart Journal,** v. 42, n. 6, p. 671–680, 2021. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa968.

TANG, Jia *et al*. Pharmacotherapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. **Chinese Medical Journal,** v. 138, n. 8, p. 925–933, 2025. DOI: https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003118.

WILLIAMSON, Brandon; TONG, Carl. Management of chronic heart failure with reduced ejection fraction. **Journal of the American Board of Family Medicine,** v. 37, n. 3, p. 364–371, 2024. DOI: https://doi.org/10.3122/jabfm.2023.230436R1.

---

[1] Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Universidade de Rio Verde (UNIRV), Rio Verde-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES), Mineiros-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[4] Universidade Osman Lins (UNIFACOL), Vitória de Santo Antão-PE. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[5] Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES), Mineiros-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[6] Universidade Ceuma (UNICEUMA), São Luís-MA. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[7] Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[8] Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo-SP. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[9] Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[10] Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES), Mineiros-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[11] Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo-SP. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[12] Universidade de Rio Verde (UNIRV), Rio Verde-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[13] Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul-RS. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[14] Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[15] Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros-GO. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail