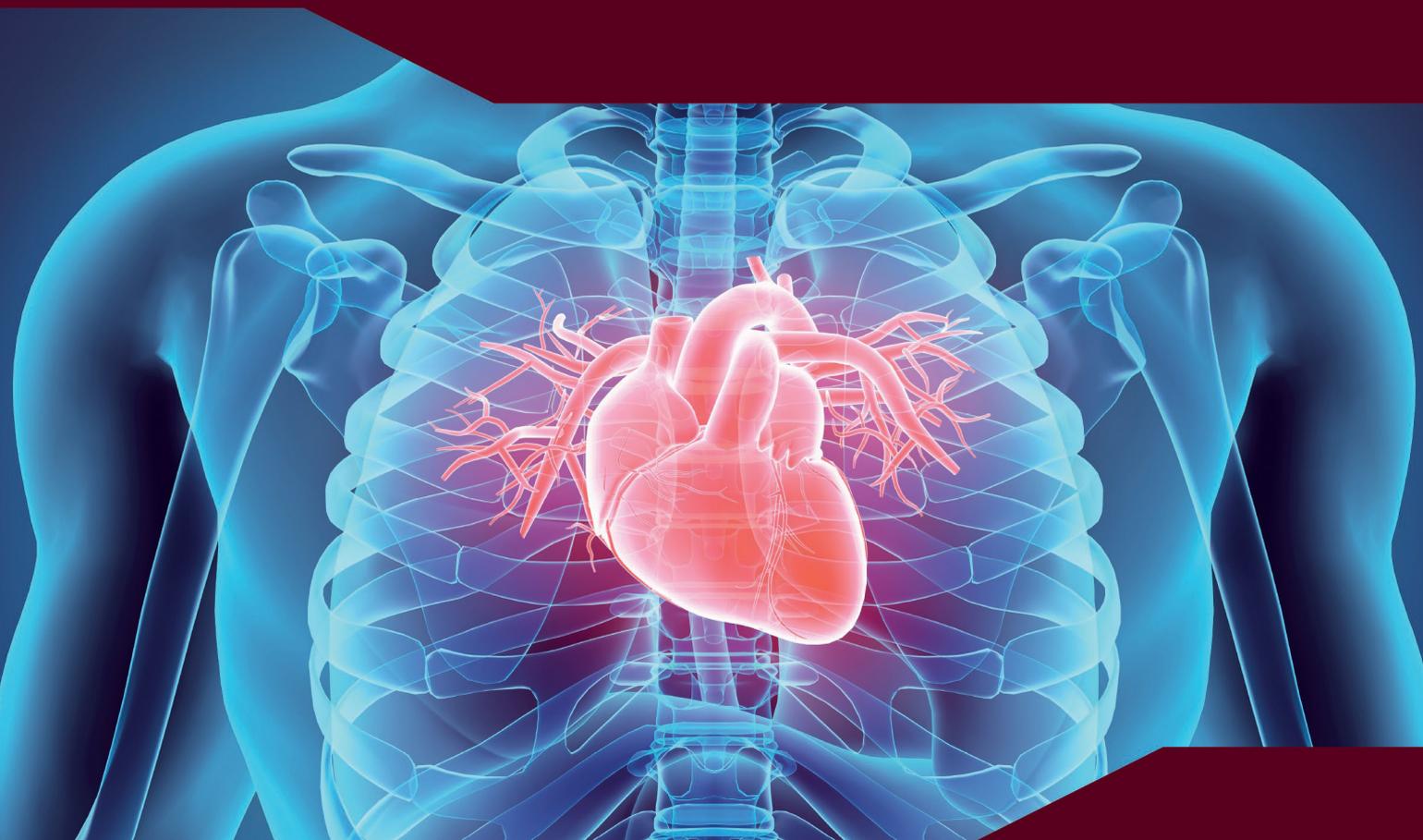


SÉRIE CUIDADO FARMACÊUTICO

VOLUME 1:
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA



CRF SP
CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO

SÉRIE CUIDADO FARMACÊUTICO

VOLUME 1: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

DEPARTAMENTO DE APOIO TÉCNICO E
EDUCAÇÃO PERMANENTE

SÃO PAULO

2022

SÉRIE CUIDADO FARMACÊUTICO

VOLUME 1: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

EXPEDIENTE

Publicação do Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo – Novembro/2022

DIRETORIA

Marcelo Polacow Bisson
Presidente

Luciana Canetto Fernandes
Vice-presidente

Danyelle Cristine Marini
Diretora-tesoureira

Adriano Falvo
Secretário-geral

REVISÃO ORTOGRÁFICA

José Carlos do Nascimento

DIAGRAMAÇÃO

Rafaela Martins Melo

COLABORADORES

Ana Paula Andrade

Daniel Rossi de Campos

Ester Carolina Mendes Ferreira

João Paulo Martins Piloni

Lísian Guimarães de Souza

Mariana Matias Magalhães

Mariana Recchia dos Santos

Vanessa Boeira Farigo Mourad

Vitória Livorato Kempa

FICHA CATALOGRÁFICA

C766s Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Departamento de Apoio Técnico e Educação Permanente. Série Cuidado Farmacêutico. Volume 1: Insuficiência Cardíaca. / Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2022.
ISBN 978-85-9533-041-2

I. Conselho Regional de Farmácia. I. Assistência Farmacêutica. 2. Insuficiência Cardíaca. 3. Tratamento Farmacológico. 4. Prática Farmacêutica Baseada em Evidências. II. Série.

SUMÁRIO

1 CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	09
2 MEDICAMENTOS GENÉRICOS PARA O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	14
PARTE 1 – INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA	17
1 INTRODUÇÃO	18
2 CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA	19
2.1 Classificação de Acordo Com a Fração de Ejeção	19
2.2 Classificação Funcional	19
2.3 Classificação de Acordo Com a Progressão da Doença	20
2.4 - Outras Classificações da insuficiência Cardíaca	22
3 EPIDEMIOLOGIA	23
4 ETIOLOGIA	24
5 FISIOPATOLOGIA	25
5.1 Ativação Neuro-hormonal	26
5.2 Ativação do Sistema Nervoso Simpático	26
5.3 Ativação do Sistema Renina-angiotensina	27
5.4 Estresse Oxidativo	28
5.5 Estado Pró-Inflamatório da Insuficiência Cardíaca	28
5.6 Alterações Endoteliais da Insuficiência Cardíaca	29
5.7 Disfunção Mitocondrial	30
5.8 Alterações Estruturais na Insuficiência Cardíaca	31
5.9 Diferenças Fisiopatológicas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida Versus Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada	31
6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	33
6.1 Congestão na Insuficiência Cardíaca	34
7 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO	35
8 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	37
8.1 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr)	37
8.2 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida (ICFElr)	40
8.3 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Moderada (ICFEm)	40
8.4 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária (ICFEi)	40
8.5 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp)	41
8.6 Situações Especiais	42
9 PREVENÇÃO	44
9.1 Prevenção no Estágio A	44
9.2 Prevenção no Estágio B	44

PARTE 2 – INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA	45
1 INTRODUÇÃO	46
2 CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA	47
2.1 Síndrome clínica de apresentação	47
2.2 Tempo de evolução da doença	47
2.3 Tipo de disfunção ventricular	47
2.4 Modelo clínico-hemodinâmico	47
3 FISIOPATOLOGIA	48
3.1 Disfunção Sistólica e Diastólica do VE	48
3.2 Retenção de Fluidos	48
3.3 Redistribuição de Fluidos	49
4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	50
4.1 Critérios de Framingham	50
5 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E NÃO FARMACOLÓGICO	52
5.1 Suporte Respiratório	52
5.2 Terapêutica para a Correção de Distúrbios Clínicos e Hemodinâmicos	52
5.3 Síndrome Cardiorrenal	55
5.4 Vasodilatadores	55
5.5 Inotrópicos/Vasoconstritores	56
5.6 Desmame de Agentes Endovenosos	57
5.7 Recomendações para Medicações Orais e Anticoagulação na ICA	58
5.8 Choque Cardiogênico	59
5.9 Doença Arterial Coronariana e Síndrome Coronariana Aguda	59
6 PLANEJAMENTO DE ALTA E TRANSIÇÃO DO CUIDADO	60
6.1 Período Vulnerável	60
7 SITUAÇÕES ESPECIAIS	61
7.1 Edema Agudo de Pulmão	61
7.2 Miocardite – Miocardite de Doença de Chagas	61
7.3 Sepses	62
REFERÊNCIAS	62
APÊNDICE 1 - TABELA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	69

LISTA DE SIGLAS

ACC – American College of Cardiology
AHA – American Heart Association
ANP – Peptídeo Natriurético Atrial
ATP – Adenosina trifosfato
BNP – Peptídeo natriurético do tipo B
Bio-ADM – Adrenomedulina Biologicamente Ativa
BRA - Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II
CA125 – Antígeno de carboidrato 125
CDI – Cardiodesfibrilador implantável
DAC – Doença Arterial Coronariana
DCV – Doença cardiovascular
ECA – Enzima conversora de angiotensina
ECO – Ecocardiografia
FA – Fibrilação atrial
FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GDMT – Terapia médica direcionada por diretrizes
IC – Insuficiência cardíaca
ICA – Insuficiência cardíaca aguda
ICC – Insuficiência cardíaca crônica
ICFEi – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEp – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IM – Infarto do miocárdio
INRA – Inibidor da neprilina e do receptor de angiotensina
IV – Intravenosa
NYHA – New York Heart Association
NP – Peptídeo Natriurético
NT-proBNP – Fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B
PA – Pressão arterial
RMC – Ressonância Magnética Cardíaca
SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia
SCA – Síndromes coronarianas agudas
SNS – Sistema Nervoso Simpático
SRAA – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SUS – Sistema Único de Saúde
TRC – Terapia de ressincronização cardíaca
VD – Ventrículo direito
VE – Ventrículo esquerdo



1. CUIDADO FARMACÊUTICO NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC), por sua complexidade clínica, alta taxa de morbidade e mortalidade, é considerada um dos principais problemas de saúde pública. É a síndrome cardiovascular em que a incidência mais cresce no mundo e possui alta taxa de internação hospitalar (CAMUZI et al, 2021).

Assim como acontece com outras doenças cardíacas, além do tratamento medicamentoso, exige mudanças comportamentais do paciente, como a adoção hábitos alimentares mais saudáveis (CAMUZI, 2017).

Prescrições com muitos medicamentos e a falta de compreensão de sua utilização são alguns dos fatores que contribuem para que esses pacientes com IC tenham baixa adesão ao tratamento (CAMUZI, 2017).

As causas para a não adesão ao tratamento podem ser:

- intencionais: quando o paciente tem consciência de que não está seguindo o tratamento e as orientações. Está comumente relacionado às expectativas, crenças, medos e experiências do indivíduo;
- não intencionais: quando o paciente não compreende que não está seguindo o tratamento e as orientações, muitas vezes por falhas de interpretação das instruções da equipe de saúde, esquecimento dos horários e desorganização.

Processos que contribuam para melhorar estas questões tendem a contribuir para uma melhor resposta terapêutica destes pacientes (CAMUZI, 2017).

Ao abordar o paciente para orientar sobre a importância da adesão ao tratamento, o farmacêutico deve compreender os fatores biológicos,

psicológicos, sociais, econômicos e culturais em que estão imersos o paciente, a família e a comunidade, pois a decisão em seguir ou não o tratamento, que inclui tomar ou não o medicamento, engloba aspectos subjetivos e objetivos dos atores envolvidos (RAMOS, 2021).

Esses fatores, aliados a informações, instruções e recomendações que apresentaremos a seguir, devem ser levados em consideração para melhorar a adesão a farmacoterapia (RAMOS, 2021).

Nesse contexto em que a preocupação com o bem-estar do paciente é fundamental, o farmacêutico deve prestar cuidados à saúde, em todos os lugares e níveis de atenção, seja em serviços públicos ou privados, observando princípios e valores bioéticos e profissionais de forma a garantir que os pacientes recebam a terapia mais indicada, efetiva, segura e conveniente, somando seus esforços aos dos outros profissionais para a promoção da saúde (RAMOS, 2021).

Cuidado farmacêutico é o “modelo de prática que orienta a provisão de diferentes serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade, visando a prevenção e resolução de problemas da farmacoterapia, ao uso racional e ótimo dos medicamentos, a promoção, a proteção e a recuperação da saúde, bem como a prevenção de doenças e de outros problemas de saúde” (CFF, 2016).

De acordo com esse modelo, os serviços farmacêuticos diretamente relacionados ao paciente são (CFF, 2016):

- Rastreamento em saúde
- Educação em saúde
- Dispensação
- Manejo de problema de saúde autolimitado
- Conciliação de medicamentos

- Monitorização terapêutica de medicamentos
- Revisão da farmacoterapia
- Acompanhamento farmacoterapêutico
- Gestão da condição de saúde

Dentre esses serviços, o acompanhamento farmacoterapêutico passa a ser uma ferramenta muito importante para auxiliar esses pacientes na adesão ao tratamento. Segundo o CFF, 2016, acompanhamento farmacoterapêutico é o

“serviço pelo qual o farmacêutico realiza o gerenciamento da farmacoterapia, por meio da análise das condições de saúde, dos fatores de risco e do tratamento do paciente, da implantação de um conjunto de intervenções gerenciais, educacionais e do acompanhamento do paciente, com o objetivo principal de prevenir e resolver problemas da farmacoterapia, a fim de alcançar bons resultados clínicos, reduzir os riscos, e contribuir para a melhoria da eficiência e da qualidade da atenção à saúde. Inclui, ainda, atividades de prevenção e proteção da saúde.”

O acompanhamento farmacoterapêutico é uma ferramenta para o farmacêutico colocar em prática o cuidado com o paciente. Este acompanhamento deve ser oferecido de forma contínua, sistemática e documentada, com a colaboração do paciente e da equipe multidisciplinar, com o intuito de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida do paciente (RAMOS, 2021).

Por meio da avaliação da prescrição realizada pelo farmacêutico, é possível identificar e prevenir os problemas relacionados ao medicamento, garantindo o uso adequado da farmacoterapia (RAMOS, 2021).

As intervenções farmacêuticas que objetivam aumentar a adesão terapêutica e a adoção de estilos de vida mais saudáveis, sejam elas iso-

ladas ou em equipe multidisciplinar, tendem a melhorar os resultados clínicos em pacientes com IC. Além disso, podem proporcionar retorno positivo significativo sobre o investimento por meio da prevenção primária (de fatores de risco) e de prevenção secundária (de resultados adversos para a saúde) (CAMUZI et al, 2021).

As intervenções farmacêuticas devem contribuir para melhorar o conhecimento do paciente sobre o seu tratamento, a posologia e a importância da adesão para alcançar melhores resultados terapêuticos e melhor qualidade de vida (CAMUZI et al, 2021).

Várias estratégias podem ser adotadas pelo farmacêutico no sentido de identificar, prevenir ou buscar solucionar os problemas que o paciente possa estar enfrentando no tratamento para IC, indo desde a orientação sobre o uso adequado dos medicamentos até o acompanhamento farmacoterapêutico destes pacientes (CAMUZI, 2017).

É recomendável que o farmacêutico utilize recursos educativos, tais como fichas com desenhos que ajudem o paciente a recordar o regime posológico, assim como o emprego de etiquetas nas embalagens dos medicamentos (CAMUZI, 2017).

Outra recomendação importante é que o farmacêutico se mantenha informado sobre os episódios de descompensação que resultaram em procura por um serviço de pronto atendimento ou internação, pois a falta de adesão terapêutica tem sido atribuída como uma das principais causas de descompensação na IC (CAMUZI, 2017).

Cabe ressaltar que o farmacêutico deve estar integrado à equipe interdisciplinar, agregando seus conhecimentos farmacológicos durante as tomadas de decisão. Tendo em vista que grande parte dos erros de medicação acontecem durante a prescrição e/ou administração do medicamento, o farmacêutico deve orientar os profissionais sobre o uso seguro e racional dos medicamentos,



com o objetivo de promover a qualidade da terapia do paciente (RAMOS, 2021).

Para auxiliar o farmacêutico nas orientações aos pacientes com IC, apresentamos esse primeiro volume da série Cuidado Farmacêutico, dividido em duas partes.

A primeira parte abordará a Insuficiência Cardíaca Crônica, e a segunda abordará a Insuficiência Cardíaca Aguda.

Ao final, apresentamos o Anexo I, contendo as principais informações sobre os medicamentos utilizados para o tratamento de IC.

2. MEDICAMENTOS GENÉRICOS PARA O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Segundo a Lei nº 9787/1999, os medicamentos genéricos são definidos como um medicamento similar e intercambiável com um produto de referência ou inovador. Devem apresentar o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica do medicamento de referência, ou seja, devem ser caracterizados como um equivalente farmacêutico do medicamento de referência, devendo também cumprir os requisitos dos estudos de bioequivalência (ANVISA, 2020). O medicamento de referência é definido pela RDC Anvisa nº 742/2022 como um produto inovador registrado na Anvisa e comercializado no país, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente, por ocasião do registro (BRASIL, 2022).

Essa resolução trata sobre os critérios para a condução de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BD/BE) e estudos farmacocinéticos, define o termo “bioequivalência” como a “demonstração de biodisponibilidades equivalentes entre produtos, quando estudados sob um mesmo desenho experimental”. Assim, os medicamentos genéricos devem demonstrar biodisponibilidade relativa ao medicamento de referência (BRASIL, 2022). Tal ensaio comparativo considera como parâmetros a velocidade e extensão de absorção, os quais são denominados na regulamentação nacional como concentração máxima (C_{max}) e área sob a curva (ASC) (BRASIL, 2006). Os estudos de bioequivalência são os estudos clínicos que garantem a intercambialidade entre os medicamentos genéricos e os medicamentos de referência. Tais estudos são avaliados e aprovados pela Anvisa antes da publicação

do registro do medicamento genérico.

Considerando que o tratamento dos diferentes tipos de insuficiência cardíaca demanda o uso de vários fármacos (MARCONDES-BRAGA et al, 2021), os medicamentos genéricos se apresentam como uma alternativa terapêutica segura para o paciente, visto que tal medicamento apresenta mesma eficácia, segurança e qualidade em relação ao medicamento de referência. Além disso, o medicamento genérico deve ser, no mínimo, 35% mais barato que o medicamento de referência, de acordo com a regulamentação nacional (ANVISA, 2020).

Considerando a Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, diversas classes de medicamentos podem ser indicadas no tratamento dos diferentes quadros de insuficiência cardíaca (MARCONDES-BRAGA et al, 2021).

Atualmente, no mercado brasileiro temos disponíveis medicamentos genéricos de algumas dessas classes, como os inibidores da enzima de conversão de angiotensina II (iECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), betabloqueadores, digitálicos, diuréticos de alça e tiazídicos e antagonistas mineralocorticoides.

No entanto, ainda existem algumas classes de fármacos para o tratamento da insuficiência cardíaca, como é o caso dos inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (iSGLT2), que não estão disponíveis como medicamentos genéricos, pois ainda estão protegidos por suas respectivas patentes. Dessa forma, assim que a vigência dessas patentes expirarem, medicamentos genéricos poderão estar disponíveis no mercado nacional, e tão logo desta forma os profissionais da saúde, bem



como os pacientes, possivelmente terão à sua disposição medicamentos genéricos de todas as classes de fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca. Tal cenário permitirá maior acesso da população a medicamentos genéricos com o mesmo perfil terapêutico do medicamento de referência, bem como maior qualidade de vida e melhores desfechos clínicos para os pacientes com insuficiência cardíaca.





PARTE 1

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia, podemos entender a Insuficiência Cardíaca (IC) como uma complexa síndrome clínica onde existe uma incapacidade cardíaca de bombear sangue para o corpo para atender as necessidades metabólicas tissulares, ou que para fazê-lo, necessita de altas pressões de enchimento. Esta síndrome tem etiologia diversa que leva a alterações estruturais ou funcionais caracterizadas por sinais e sintomas cardinais tais como dispneia ou limitação de esforço devido ao comprometimento do enchimento ventricular ou ejeção de sangue, ou a combinação de ambos que resultam da redução do débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço (KASPER, 2017; COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA,

2018; MURPHY; IBRAHIM; JANUZZI, 2020; MCDONAGH et al, 2022; HEIDENREICH et al, 2022).

A Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) apresenta um padrão patológico de natureza progressiva e persistente, enquanto na insuficiência cardíaca aguda as alterações ocorrem de forma rápida ou gradual de sinais e sintomas, levando a necessidade de intervenção terapêutica urgente (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018; MCDONAGH et al, 2022).

Utilizaremos aqui o termo insuficiência cardíaca crônica em detrimento da insuficiência cardíaca congestiva, em razão de que muitos pacientes não apresentam sinais ou sintomas de sobrecarga de volume (KASPER, 2017).

2. CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

Existem diferentes modelos de classificação da ICC, podendo ser determinada com base na fração de ejeção (preservada, intermediária e reduzida), quanto na gravidade dos sintomas (classificação funcional da *New York Heart Association* – NYHA) e também quanto sua progressão (diferentes estágios).

2.1 Classificação de Acordo Com a Fração de Ejeção

Trata-se da classificação mais tradicional e amplamente utilizada. Classifica a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) em 3 categorias: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp - FEVE \geq 50%), insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi - FEVE 41%-49%) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER, em que a FEVE é 40%), conforme demonstra o quadro 1 (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018; MURPHY; IBRAHIM; JANUZZI, 2020).

A Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca (2018) considera importante a diferenciação dos pacientes de acordo com esse modelo, visto que considera as suas principais etiologias, as comorbidades associadas e, principalmente, a

resposta à terapêutica. Ainda, de acordo com a Diretriz:

Pacientes com ICFEi podem representar diferentes fenótipos, incluindo pacientes em transição da ICFEp para ICFER, ou vice-versa, quando ocorre recuperação da fração de ejeção após tratamento adequado da ICFER.

Apesar dessa classificação sugerir diferenças fisiopatológicas significantes entre a ICFER e na ICFEp, várias características são semelhantes entre os fenótipos. Na ICFER, a perda de cardiomiócitos juntamente com o remodelamento celular intracelular leva à dilatação ventricular e ao comprometimento do desempenho sistólico e diastólico. A dilatação ventricular resulta em insuficiência mitral funcional secundária, que pode acelerar o curso da IC (NORMAND et al, 2019).

2.2 Classificação Funcional (ou classificação de acordo com a gravidade dos sintomas)

Essa classificação, de acordo com a NYHA, avalia a gravidade dos sintomas. Ela se baseia na tolerância do indivíduo ao exercício físico, variando desde a ausência de sintomas até a presença de

Quadro 1 – Insuficiência cardíaca crônica, de acordo com a FEVE.

Tipo	ICFER	ICFEi	ICFEp
Ecodopplercardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e disfunção diastólica	Alteração estrutural e disfunção diastólica

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

sintomas em repouso, permitindo avaliar clinicamente e definir o manejo terapêutico mais adequado relacionado ao seu prognóstico (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018). Trata-se de uma avaliação clínica subjetiva, podendo mudar ao longo do tempo e, embora possa apresentar reprodutibilidade e validade limitadas, é amplamente utilizada para a elegibilidade de pacientes e suas respectivas estratégias de tratamento (HEIDENREICH et al, 2022).

Os pacientes são classificados de acordo com a gravidade dos sintomas em quatro estágios, conforme pode ser observado no quadro 2.

A ausência de sintomas é classificada como estágio NYHA I. Pacientes em estágio NYHA II apresentam quadro clínico com sintomas mais estáveis, assim como internações menos frequentes, no entanto, a progressão da doença pode não ser estável, podendo evoluir para piora dos sintomas ou para morte súbita sem piora dos sintomas. Pacientes NYHA III e NYHA IV tem piores progressões dos sintomas apresentando quadros mais graves, assim como internações hospitalares mais frequentes e maior risco de mortalidade. A otimização terapêutica pode reduzir os riscos da progressão sintomática, favorecendo evoluções menos graves aos pacientes (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSU-

FICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

2.3 Classificação de Acordo Com a Progressão da Doença

A classificação da IC por estágios proposta pela *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* enfatiza o desenvolvimento e a progressão da doença, sendo que os estágios mais avançados estão relacionados com o aumento da mortalidade (HEIDENREICH et al, 2022). O diferencial desta classificação é que ela inclui desde o paciente com o risco de desenvolver a IC, objetivando a abordagem preventiva ao seu desenvolvimento, até a classificação de estágios avançados da doença, objetivando a delimitação de terapêuticas específicas, tais como transplante cardíaco e/ou dispositivos de assistência ventricular (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Partindo da definição de cada estágio patológico, se determina também a abordagem terapêutica, conforme pode ser observado no quadro 3, sendo que intervenções terapêuticas visam modificar os fatores de risco (estágio A), tratar doenças cardíacas de risco e estruturais para prevenir IC (estágio B) e reduzir os sintomas, a morbidade e a mortalidade (estágios C e D) (HEIDENREICH et al, 2022).

Quadro 2 – Classificação Funcional segundo a NYHA.

Estágio	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

Fonte: DOLGIN, 1994 apud COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

Quadro 3 – Estágios da IC.

Estágio	Descrição	Abordagens possíveis
A	Risco de desenvolver IC. Sem sintomas, doença cardíaca estrutural ou biomarcadores cardíacos de estiramento ou lesão.	Controle de fatores de risco para IC: pacientes com hipertensão, doença cardiovascular aterosclerótica, diabetes, síndrome metabólica e obesidade, exposição a agentes cardiotoxicos, variante genética para cardiomiopatia ou histórico familiar positivo de cardiomiopatia.
B	<p>Pré-IC. Sem sintomas ou sinais de IC. Evidência de um dos itens abaixo:</p> <p>Doença cardíaca estrutural</p> <ul style="list-style-type: none"> • Função sistólica ventricular esquerda ou direita reduzida; • Fração de ejeção reduzida, tensão reduzida; • Hipertrofia ventricular; • Alargamento da Câmara; • Anormalidades no movimento da parede; • Doença cardíaca valvar. <p>Evidência de aumento das pressões de enchimento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por medições hemodinâmicas invasivas; • Por imagem não invasiva sugerindo pressões de enchimento elevadas (por exemplo, ecodopplercardiograma). <p>Pacientes com fatores de risco e</p> <ul style="list-style-type: none"> • Níveis aumentados de peptídeo natriurético do tipo B (BNPs) ou; • Troponina cardíaca persistentemente elevada. <p>Na ausência de diagnósticos concorrentes, resultando em elevações de biomarcadores, como síndrome coronariana aguda, doença renal crônica, êmbolo pulmonar ou miopericardite.</p>	Considerar inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueador e antagonistas mineralocorticoides.
C	IC Sintomática. Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC.	Tratamento clínico otimizado. Medidas adicionais. Considerar terapia de ressincronização cardíaca (TRC), cardiodesfibrilador implantável (CDI) e tratamento cirúrgico. Considerar manejo por equipe multidisciplinar.
D	IC Avançada. Sintomas acentuados de IC que interferem na vida diária e nas hospitalizações recorrentes, apesar das tentativas de otimizar a terapia médica direcionada por diretrizes (GDMT).	Todas as medidas acima. Considerar transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular.

Fonte: Adaptado de HUNT et al., 2009 apud COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018; HEIDENREICH et al, 2022.

2.4 Outras Classificações da Insuficiência Cardíaca

Na classificação quanto ao débito cardíaco, a maioria das etiologias da IC caracterizam-se pela presença de baixo débito cardíaco (muitas vezes compensado) no repouso ou no esforço. Porém, algumas condições que favorecem a IC podem apresentar alto débito, como tireotoxicose, anemia, fístulas arteriovenosas e beribéri, classificando assim, em IC de alto débito (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Outra classificação possível se relaciona com o comprometimento sistólico ou diastólico. Quando ocorrem comprometimentos que levam a anormalidades na função sistólica, produzindo redução do volume sistólico, temos a IC sistólica. Quando a anormalidade ocorre na função diastólica, tendo como consequência comprometimento no enchimento ventricular, temos a IC diastólica. Cada um dos quadros possui sinais e sintomas típicos, no entanto, é importante considerar que, em muitos pacientes, coexistem as disfunções sistólica e diastólica (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

3. EPIDEMIOLOGIA

Apesar dos avanços no desenvolvimento de novas tecnologias e diferentes terapias para o cuidado de pacientes com IC, esta síndrome ainda é considerada grave, afetando mais de 23 milhões de pessoas no mundo. Segundo a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, após 5 anos de diagnóstico, a sobrevida pode chegar a 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária (aproximadamente 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% em indivíduos com idade maior ou igual a 85 anos).

As taxas de morbidade e mortalidade aumentam progressivamente uma vez desenvolvida a IC, com taxa de mortalidade de 7,2% e taxa de hospitalização de 31,9% em pacientes com ICC, após 1 ano do desenvolvimento da doença. Já em pacientes hospitalizados por ICA, essas taxas aumentam para 17,4% e 43,9%, respectivamente (MURPHY; IBRAHIM; JANUZZI, 2020).

Com relação a mortalidade tardia (1 ano) em

pacientes com ICC, é comum distingui-la de acordo com a classificação por fração de ejeção, sendo que a maior taxa ocorre em portadores da ICFeR (8,8%), seguida da ICFeI (7,6%) e da ICFeP (6,3%) (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Com o envelhecimento populacional, a IC evoluiu globalmente, afetando mais de 64 milhões de pessoas, com um custo de aproximadamente US\$ 346,17 bilhões. Embora grande parte desse dinheiro seja destinado para hospitalização por IC exacerbada, aproximadamente 40% dos casos poderiam ser evitados pelo autocuidado eficaz (YU et al, 2022).

O perfil clínico da ICC envolve indivíduos idosos portadores das mais diferentes etiologias, porém, com maior prevalência de causas isquêmicas e alta ocorrência de comorbidades (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

4. ETIOLOGIA

Existem várias etiologias para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca, levando a quadros típicos com sinais. As etiologias mais comumente relacionadas com a IC incluem doença cardíaca isquêmica e infarto do miocárdio (IM), hipertensão e doença cardíaca valvar. Além destas, outras causas podem incluir cardiomiopatias familiares ou genéticas; amiloidose; cardiotoxicidade com câncer ou outros tratamentos ou abuso de substâncias, como álcool, cocaína ou metanfetamina; taquicardia, estimulação do ventrículo direito (VD) ou cardiomiopatias induzidas pelo estresse; cardiomiopatia periparto e miocardite, como pode ser observado na Figura 1 (HEIDENREICH et al, 2022).

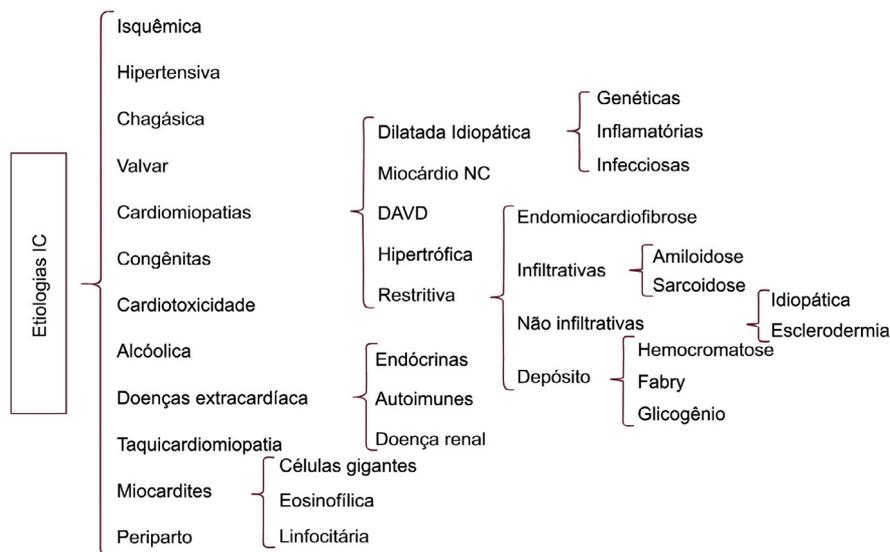
Entre as possíveis causas para IC, sabe-se que em 3 a 4% da população com descendência africana é encontrada uma variante do gene TTR, que causa dobramento incorreto do complexo

proteico tetramérico de transtirretina que se acumula como fibrilas amilóides extracelulares, podendo causar amiloidose hereditária (PARCHA et al, 2022).

Há estudos que indicam que o nascimento prematuro (idade gestacional menor que 37 semanas) e o nascimento prematuro extremo (idade gestacional entre 22 a 27 semanas), elevam os riscos em 1,4 e 4,7 vezes de insuficiência cardíaca de início recente, respectivamente, com idades entre 18 e 43 anos, em comparação com indivíduos nascidos a termo (idade gestacional entre 39-41 semanas) (CRUMP et al, 2021).

Indivíduos com lesão miocárdica relacionada à inflamação e miocardite em decorrência da infecção causada pela Covid-19 também tem maior chance de desenvolver IC, já que essas condições podem levar a alterações estruturais e funcionais (HEIDENREICH et al, 2022).

Figura 1 – Principais Etiologias da IC.



DAVD: displasia arritmogênica do ventrículo direito; IC: insuficiência cardíaca; NC: não compactado.

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

5. FISIOPATOLOGIA

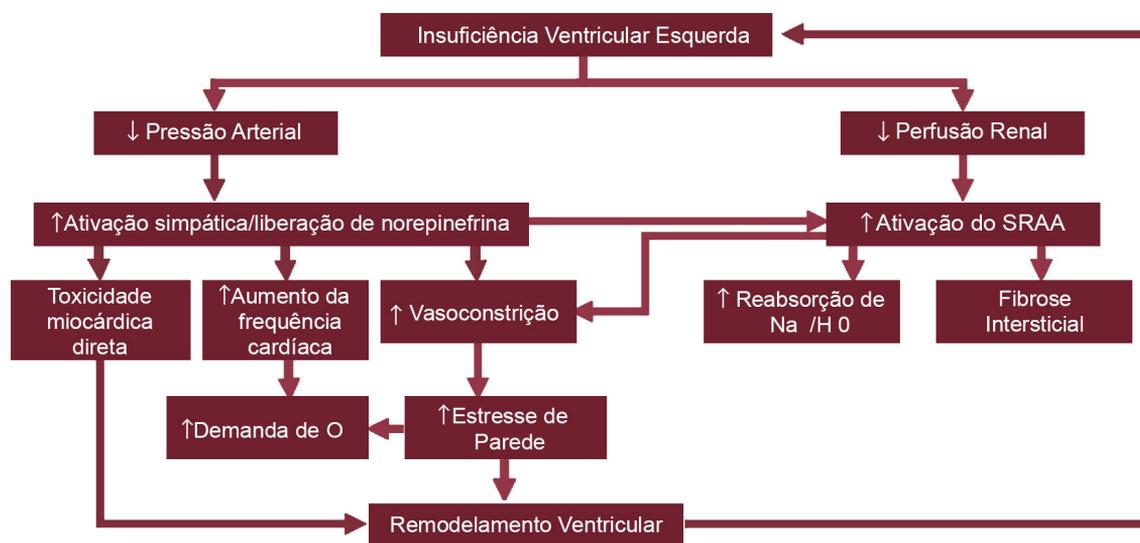
A ICC é uma doença de caráter progressivo que tem início com dano tecidual do músculo cardíaco com lesão de cardiomiócitos funcionantes ou, alternativamente, interrupção da capacidade miocárdica para a geração de força, impedindo a contração normal do coração. Este evento causador pode ter início abrupto, como no caso do infarto miocárdio (IM), ou gradual ou insidiosa, como no caso de sobrecarga de pressão ou de volume, ou pode ter causa hereditária levando a cardiomiopatias genéticas (MANN et al, 2018). A lesão que acomete o músculo cardíaco também pode ocorrer de forma regional (por exemplo: após IM) ou de forma global (como na cardiomiopatia dilatada ou insuficiência mitral crônica) (BRAHMBHATT; COWIE, 2018).

Independente do tipo de evento causador da lesão cardíaca, o resultado comum será o declínio da capacidade de bombeamento do coração. Ini-

cialmente, na maioria dos pacientes, a progressão patológica será assintomática ou minimamente sintomática, possivelmente em razão de mecanismos compensatórios que se mantêm ativados no contexto da lesão cardíaca ou débito cardíaco reduzido, apresentando sintomas maiores com progressão da IC com a piora da capacidade funcional e estrutural do coração. Essa progressão sintomática leva a ativação dos sistemas neuro-hormonais e das citocinas causando importantes alterações miocárdicas levando ao remodelamento cardíaco, conforme demonstrado na figura 2 (MANN et al, 2018):

Como consequência do remodelamento ventricular, apesar de o coração se encher normalmente durante a diástole, o miocárdio é incapaz de ejetar sangue suficiente durante a sístole, levando à dilatação do coração e alongamento das fibras musculares. O aumento inicial da força

Figura 2 – Fisiologia básica da IC por lesão ventricular esquerda.



Fonte: Adaptado de BRAHMBHATT; COWIE, 2018.

de contração que ocorre no início da IC, objetiva restaurar compensatoriamente o débito cardíaco, segundo a lei de Starling, o que eventualmente começa a falhar, causando a diminuição do débito cardíaco e a dilatação ventricular progressiva (BRAHMBHATT; COWIE, 2018).

Com o remodelamento ventricular, ocorre a queda no débito cardíaco em repouso e principalmente durante o exercício, podendo ser acompanhado por aumento das pressões intracardíacas (MANN et al, 2018). A diminuição do débito cardíaco pode levar a diminuição da perfusão tecidual e de órgãos e ativação de barorreceptores, desencadeando uma resposta neuro-hormonal. Essa resposta leva a aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, assim como a retenção de sódio e água, o que inicialmente mantém a perfusão tecidual, levando a longo prazo a danos cardiovasculares e em outros órgãos (BRAHMBHATT; COWIE, 2018). Com a progressão da IC, a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumenta causando o aumento do ventrículo e átrio. O aumento da pressão intracardíaca elevam a contrapressão das veias pulmonares, o que resulta em extravasamento de líquido para os alvéolos e edema pulmonar. A pressão da artéria pulmonar aumenta e o ventrículo direito pode dilatar e falhar, aumentando a regurgitação tricúspide e aumentando a pressão da veia cava, podendo levar a congestão hepática, intestinal e renal (BRAHMBHATT; COWIE, 2018).

Com início da manifestação da IC, mecanismos compensatórios passam a ser ativados na tentativa de regular o funcionamento cardiovascular. Dentre os mecanismos ativados estão o sistema nervoso sistêmico adrenérgico e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), bem como mecanismos adaptativos no nível celular e molecular, responsáveis por manter o débito cardíaco por meio de aumento da retenção de água e sódio, vasoconstrição arterial periférica e contratilidade aumentada, além dos mediadores inflamatórios, respon-

sáveis pelo reparo e remodelamento cardíacos (MANN et al, 2018; SCHWINGER, 2021).

5.1 Ativação Neuro-hormonal

A ativação neuro-hormonal leva ao aumento das catecolaminas via ativação de β -adrenoceptor e de cálcio intracelular, aumentando a contratilidade, que a longo prazo aumenta a demanda de oxigênio pelo miocárdio e que predis põem a ocorrência de arritmias ocorrendo também a ativação de vias de sinalização de hipertrofia e morte celular. Esse processo acarreta a deterioração da função cardíaca, levando ao círculo vicioso da ICC. Esta ativação neuro-hormonal permanente prejudica a expressão e a função celular, afetando, por exemplo, a geração de força induzida por estiramento (mecanismo de Frank-Starling), a geração de força induzida por frequência (efeito Bowditch) e a interação celular intersticial e estrutural (hipertrofia, fibrose), sendo um preditor de mortalidade na IC (SCHWINGER, 2021).

5.2 Ativação do Sistema Nervoso Simpático

A ativação do sistema nervoso simpático adrenérgico é um dos mecanismos compensatórios mais importantes, visando a homeostasia cardiovascular (MANN et al, 2018). A redução do débito cardíaco resultará em queda pressórica nos barorreceptores nos corpos carotídeos e arco aórtico, elevando a atividade simpática e consequentemente diminuindo a atividade do sistema nervoso parassimpático. O resultado é a elevação do tônus simpático, que aumenta a frequência cardíaca e o volume sistólico (volume de sangue ejetado do ventrículo esquerdo a cada batimento) para manter o débito cardíaco (BRAHMBHATT; COWIE, 2018).

Em indivíduos saudáveis, os impulsos inibitórios de aumentos pressóricos dos barorreceptores do seio carotídeo e arco aórtico e os impulsos de diminuição de pressão dos mecanorreceptores

cardiopulmonares são os principais inibidores da atividade simpática, enquanto que os quimiorreceptores periféricos não barorreflexos e metaborreceptores musculares são responsáveis pelos maiores estímulos excitatórios da atividade simpática (MANN et al, 2018). Na IC os estímulos inibitórios dos barorreceptores e mecanorreceptores diminuem e os estímulos excitatórios aumentam, ampliando o tráfego nervoso simpático e diminuindo o do nervoso parassimpático, levando à perda da variabilidade da frequência cardíaca e ao aumento da resistência vascular periférica (MANN et al, 2018).

Além do aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico, a atividade simpática também causa vasoconstrição periférica, liberação de renina e retenção de sódio e água (BRAHMBHATT; COWIE, 2018). O mecanismo de Starling eleva a pré-carga, visando o aumento do débito cardíaco, porém, a vasoconstrição excessiva aumenta a pós-carga, sobrecarregando o coração com insuficiência, que consequentemente leva a deterioração do débito (BRAHMBHATT; COWIE, 2018).

Outra consequência da ativação do tônus simpático é o aumento dos níveis circulantes de noradrenalina, um potente neurotransmissor adrenérgico que leva a um aumento da estimulação adrenérgica cardíaca (MANN et al, 2018). Pacientes com IC avançada apresentam níveis circulantes de noradrenalina no repouso de duas a três vezes maior do que o encontrado em indivíduos normais, o que é um grande preditor de mortalidade (MANN et al, 2018). A elevação na concentração de catecolaminas pode ser tóxica para o miocárdio aumentando a probabilidade de arritmia, como fibrilação atrial ou taquicardia ventricular (BRAHMBHATT; COWIE, 2018).

5.3 Ativação do Sistema Renina-Angiotensina (SRAA)

Diferentemente da ativação do sistema nervoso simpático, a ativação do SRAA ocorre mais

tardiamente na IC, sendo que os mecanismos propostos para esta ativação são decorrentes da hipoperfusão renal, da redução do sódio filtrado e da estimulação simpática (MANN et al, 2018). A subperfusão do aparelho renal justaglomerular e a ativação de reflexo mediado por pressão leva a conversão de pró-renina e a liberação de renina da mácula densa nas células justaglomerulares (BRAHMBHATT; COWIE, 2018; MANN et al, 2018; (SCHWINGER, 2021). A renina hidrolisa aminoácidos do angiotensinogênio para formar a angiotensina I, liberada no sangue (BRAHMBHATT; COWIE, 2018). Sob ação da ECA, a angiotensina I é transformada no peptídeo vasoativo angiotensina II, liberada principalmente por capilares pulmonares (BRAHMBHATT; COWIE, 2018; MANN et al, 2018; SCOLARI et al, 2018; SCHWINGER, 2021).

A angiotensina II pode ser também sintetizada por outras vias, independente da renina, por conversão enzimática do angiotensinogênio em angiotensina I pelas enzimas calicreína e catepsina, e pela produção tecidual de angiotensina II por ativação da cinase, sendo esta última a de maior importância miocárdica, principalmente quando os níveis de renina e angiotensina I estão aumentados pelo uso de inibidores da ECA (MANN et al, 2018). Outro mecanismo possível é a proteólise que a própria angiotensina II pode sofrer, produzindo angiotensina III, angiotensina IV e angiotensina 1,7. A angiotensina III possui menor ação na pressão arterial, no entanto, induz a produção de aldosterona, já a angiotensina IV possui efeito semelhante à angiotensina II (SCOLARI et al, 2018). A angiotensina 1,7 atua reduzindo o efeito deletério da angiotensina II no endotélio (MANN et al, 2018).

A angiotensina II tem importante papel no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), atuando através da ativação de receptores acoplados a proteína G, agindo principalmente em AT1R (vasculatura, rim, córtex adrenal, pulmões, cérebro, nervos das células miocárdia) e AT2R (SCHWINGER, 2021). A ação de ativação dos receptores AT1R promovem vasoconstrição, proli-

feração da musculatura lisa, crescimento celular, secreção e síntese de aldosterona, secreção de vasopressina e liberação de catecolaminas, enquanto a ativação de receptores AT2R causam vasodilatação, natriurese, liberação de bradichininas e à inibição do crescimento e diferenciação celular (SCOLARI et al, 2018). Os receptores AT1R promovem efeitos mais cardiodepressivos (vasoconstrição, hipertrofia, proliferação celular, inflamação, liberação de catecolamina e aldosterona etc.), já os efeitos mediados por AT2R apresentam-se como cardioprotetores (vasodilatação, liberação de bradiquinina, antiproliferativo, anti-inflamação, antioxidativo) (SCHWINGER, 2021).

Além de apresentar funções vasoativas, a angiotensina II também promove efeitos inotrópicos positivos e lusotrópicos negativos no tecido cardíaco, também levando a hipertrofia, fibrose miocárdica, apoptose de miócitos pela ativação de vias de TGF- β (SCOLARI et al, 2018). Ela também estimula a liberação de aldosterona do córtex adrenal na zona glomerulosa, aumenta a liberação de noradrenalina de nervos simpáticos e também a secreção de vasopressina (SCHWINGER, 2021). A aldosterona é um mineralocorticoide, que tem sua liberação estimulada pela angiotensina II e III, atuando nos túbulos contorcidos distais e nos ductos coletores do rim para aumentar a reabsorção de sódio e água e a secreção de potássio na urina, resultando em aumento da pressão arterial e da resistência vascular e elevação da pré-carga e pós-carga. Este mecanismo compensatório atua a curto prazo para manter o débito cardíaco e a perfusão dos órgãos, mas com progressão do quadro patológico, a longo prazo, leva a disfunção cardiovascular (BRAHMBHATT; COWIE, 2018).

5.4 Estresse Oxidativo

Espécies reativas de oxigênio (EROs) são bioprodutos normais do metabolismo aeróbico, que tem como fontes potenciais no coração as mitocôndrias, xantina oxidase e o fosfato de nicotinamida

adenina dinucleotídeo (NADPH) oxidase (MANN et al, 2018). Espécies reativas de oxigênio exercem funções de sinalização no coração saudável, no entanto, quando ocorre produção excessiva e/ou desregulada essas moléculas podem promover estresse oxidativo e danos aos cardiomiócitos (AIMO et al, 2019). Esta produção excessiva e/ou desregulada ocorre quando a produção de EROs excede a capacidade de sistemas de defesas antioxidantes de tamponamento, levando ao seu excesso intracelular, o que em pacientes com insuficiência cardíaca é evidenciado tanto sistemicamente como no miocárdio (MANN et al, 2018).

Na IC vários mecanismos acabam levando a maior expressão de EROs, dentre eles, a ativação neuro-hormonal, a liberação de mediadores inflamatórios como prostaglandinas, catecolaminas e estresse de cisalhamento local alterado devido ao baixo débito cardíaco, modulam a expressão gênica e promovem a aterogênese, o que aumenta o estresse oxidativo (GIANNITSI et al, 2019).

Os EROs possuem efeitos prejudiciais para os componentes celulares, lesando inclusive as mitocôndrias, o que promove maior produção de radicais livres e maior estresse oxidativo intracelular, levando a adaptações funcionais e estruturais que induzem a uma progressão mais rápida da insuficiência cardíaca (AIMO et al, 2019). Na IC avançada, essas moléculas podem contribuir com a disfunção contrátil, estando também relacionadas com a hipertrofia de cardiomiócitos, reexpressão de programas de genes fetais e apoptose (MANN et al, 2018). Além disso as EROs também podem modular a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno e desencadear MMP em abundância e com ativação aumentada. A vascularização periférica de pacientes com IC também pode ser afetada pelas EROs pela diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (MANN et al, 2018).

5.5 Estado Pró-Inflamatório da Insuficiência Cardíaca

A lesão isquêmica cardíaca e a sobrecarga de pressão causam a ativação da imunidade inata e da imunidade adaptativa, seguindo a isso uma resposta inflamatória objetivando adaptação de curto prazo ao estresse durante a fase aguda (AIMO et al, 2019). Esta resposta inflamatória inicial representa uma tentativa miocárdica de neutralizar o estressor agudo restaurando a homeostase. Porém, quando esta inflamação persiste além da fase inicial de reparo após a lesão, torna-se mal-adaptativa, causando danos miocárdicos decorrente da progressão da insuficiência cardíaca (AIMO et al, 2019).

Um dos fatores que representam característica de piora clínica do paciente com IC é um estado sistêmico pró-inflamatório, que é evidenciado por altos níveis circulantes de mediadores inflamatórios, tais como $TNF\alpha$ e interleucinas IL-1 e IL-6 (AIMO et al, 2019; SCHWINGER, 2021). Na ICC, a concentração elevada de IL-10 e $TNF\alpha$ tem relação significativamente maior com aumento de mortalidade (SCHWINGER, 2021). O aumento da liberação de $TNF\alpha$ está relacionado com a lesão de DNA mitocondrial, inibição de fatores antioxidantes, alteração da atividade mitocondrial e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (AIMO et al, 2019). Além dos mediadores já citados, pacientes com IC também apresentam concentrações plasmáticas elevadas de quimiocinas (MCP-1 α), bem como de outros mediadores pró-inflamatórios (PCR) (SCHWINGER, 2021).

Este estado pró-inflamatório é responsável pelo enrijecimento miocárdico e pelo aumento das pressões de enchimento. Isso porque a inflamação de baixo nível presente na IC afeta o endotélio vascular coronariano reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico afetando diretamente os cardiomiócitos, causando hipertrofia celular e enrijecimento cardíaco (TROMP et al, 2018). Na IC este estado contínuo de inflamação está diretamente associado ao estresse oxidativo, que também é uma de suas características

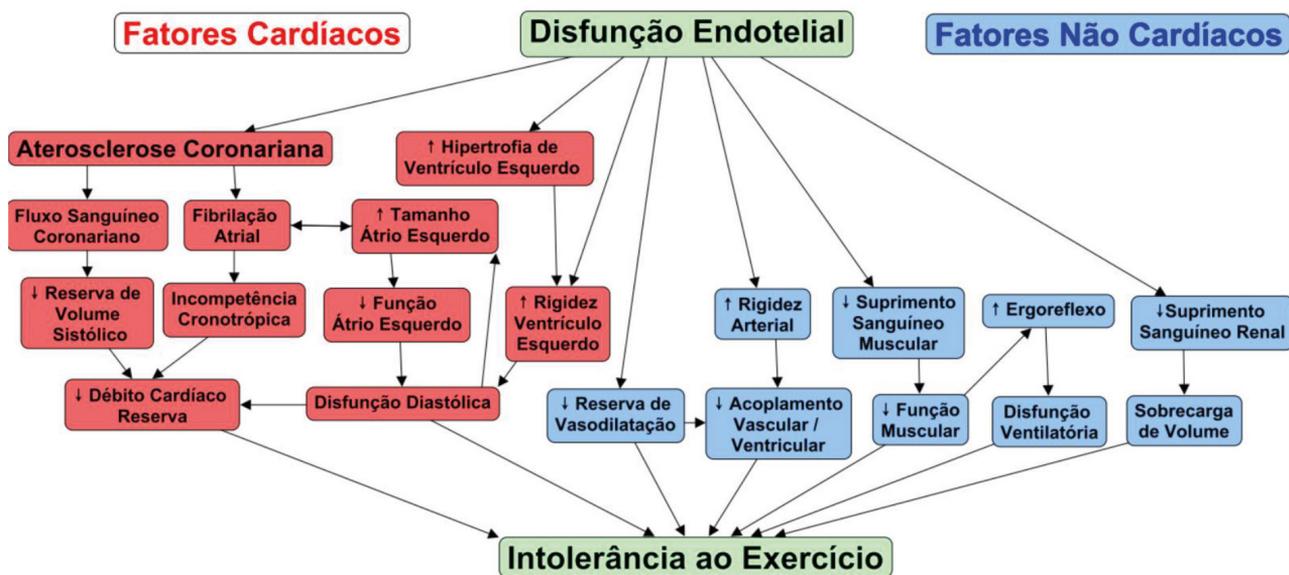
essenciais. As lesões miocárdicas causadas pela IC levam a produção aumentada de EROs, que ativa a resposta inflamatória através do recrutamento de mediadores inflamatórios circulantes e progenitores de fibroblastos que contribuem significativamente para a remodelação cardíaca (AIMO et al, 2019).

5.6 Alterações Endoteliais da Insuficiência Cardíaca

Uma das características patológicas da ICC é a vasoconstrição sistêmica excessiva com perfusão tecidual periférica reduzida. Sendo que a disfunção endotelial possui um importante papel nesse fenômeno, por exacerbar a vasoconstrição já existente agravando ainda mais as lesões miocárdicas, aumentando a pós-carga em decorrência da vasoconstrição sistêmica e pulmonar (GIANNITSI et al, 2019). A complexa interação entre o sistema nervoso autônomo e os mecanismos autorregulatórios também atuam em pacientes com IC objetivando preservar a circulação para o cérebro e coração, diminuindo o fluxo sanguíneo para outros órgãos, como pele, músculos esqueléticos, órgãos esplâncnicos e rins (MANN et al, 2018). Com a progressão patológica do paciente, a diminuição da vasodilatação coronariana dependente do endotélio prejudica a perfusão miocárdica reduz o fluxo coronariano e piora a função ventricular (GIANNITSI et al, 2019).

A diminuição do débito cardíaco na IC culmina em estresse de cisalhamento endotelial estimulando a expressão de óxido nítrico endotelial, no entanto, como sua expressão é negativamente regulada, menos óxido nítrico será produzido. Consequentemente a vasodilatação mediada por fluxo é diminuída, dando lugar a vasoconstrição concomitante. Relacionado a isso ocorre a deterioração da resistência vascular em razão da produção de vasoconstritores como, principalmente, a endotelina 1. A liberação de vasoconstritores também acarreta a deterioração do crescimento

Figura 3 – Fatores cardíacos e não cardíacos que associam disfunção endotelial e intolerância ao exercício.



Além da disfunção diastólica, que é bem conhecida, evidências recentes implicam outros fatores cardíacos (vermelho) e não cardíacos (azul) no desenvolvimento da intolerância ao exercício na ICFEP. A disfunção endotelial é um mecanismo subjacente de muitos fatores associados à intolerância ao exercício. A hipótese da “disfunção microvascular inflamatória” coloca a disfunção endotelial na raiz da hipertrofia e rigidez do VE. A disfunção endotelial também é precursora da aterosclerose e contribui para muitos fatores não cardíacos implicados na intolerância ao exercício.

Adaptado de: GEVAERT et al., 2019.

de células musculares lisas e a produção de matriz, resultando em remodelamento vascular, disfunção endotelial e progressão da IC (GIANNITSI et al, 2019). Alguns fatores associados a disfunção endotelial são demonstrados na figura 3.

5.7. Disfunção Mitochondrial

Independentemente da etiologia, a disfunção mitocondrial é característica amplamente observada em pacientes com IC. Essa disfunção provém de uma resposta mal-adaptativa, porém ainda não totalmente compreendida e relacio-

nada a mecanismos específicos da progressão da IC (YU et al, 2022). As mitocôndrias são responsáveis pela produção de fosfato de alta energia, fonte predominante de energia para os cardiomiócitos, mecanismo este que sofre alterações reduzindo o aporte energético (SCHWINGER, 2021). Esta disfunção pode ter como causa a ativação neuro-hormonal, sobrecarga de pressão e volume, metabolismo energético cardíaco alterado e comorbidades que promovem inflamação sistêmica (diabetes, obesidade, apneia do sono) (YU et al, 2022).

A disfunção mitocondrial leva a mudanças

energéticas causando disfunção miocitária, promoção de apoptose podendo por isso favorecer ainda mais a evolução patológica (SCHWINGER, 2021).

5.8 Alterações Estruturais na Insuficiência Cardíaca

Em decorrência das lesões ocasionadas pela IC, alterações estruturais e funcionais se desenvolvem na estrutura cardíaca. Por mecanismos adaptativos ou mal-adaptativos ocorrem alterações em toda a estrutura cardíaca, sendo marcadores da piora clínica do paciente com IC (SCHWINGER, 2021). Estas alterações do miocárdio em falência ocorrem no volume e na composição da matriz extracelular dos cardiomiócitos, sendo que a sua perda progressiva evolui pelas vias de morte celular necrótica, apoptótica ou autofágica, que contribuem para a disfunção cardíaca progressiva e o remodelamento ventricular (MANN et al, 2018).

Além das alterações em cardiomiócitos, ocorrem também alterações em fibroblastos por proliferação e alterações em endotélio e interstício (matriz extracelular) (SCHWINGER, 2021). Ativação dos sistemas neuro-hormonais (angiotensina II, endotelina I, vasopressina), alterações hemodinâmicas e inflamação sistêmica (mediadores pró-inflamatórios IL-1, IL-8, TNF- α) também estão envolvidos nas alterações (SCHWINGER, 2021). Dentre as alterações estruturais estão a hipertrofia ventricular, a dilatação de câmaras, desorganização de cardiomiócitos e, conseqüentemente, aumento da tensão da parede acompanhada de uma redução da perfusão subendocardial, processos que podem deteriorar ainda mais a função cardíaca (SCHWINGER, 2021).

5.9 Diferenças Fisiopatológicas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida Versus Insuficiência Cardíaca com

Fração de Ejeção Preservada

ICFER ou ICFEp apresentam diferenças não somente a limitação da função sistólica, mas envolve também diferenças fisiopatológicas (AIMO et al, 2019).

Na ICFEp as alterações estruturais e celulares levam a uma incapacidade do ventrículo esquerdo de relaxar adequadamente (SCHWINGER, 2021). Na ICFER a perda de cardiomiócitos juntamente com o remodelamento celular intracelular leva à dilatação ventricular e comprometimento do desempenho sistólico e diastólico. O resultado da dilatação ventricular é o desenvolvimento de insuficiência mitral funcional secundária, o que acelera o curso da IC (NORMAND et al, 2019). A ICFER é caracterizada por remodelação excêntrica do ventrículo esquerdo, impulsionada principalmente pela perda progressiva de cardiomiócitos (AIMO et al, 2019).

Frequentemente a ICFEp tem conexão com comorbidades crônicas, (como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, insuficiência renal, doença pulmonar, doença hepática, apneia do sono), sendo que seu processo inflamatório está frequentemente ligado a estas comorbidades (SCHWINGER, 2021). Na ICFER apresenta maior incidência de pacientes com infarto do miocárdio, sendo que a inflamação será uma reação ao insulto cardíaco inicial, bem como o resultado da hipoperfusão tecidual periférica (AIMO et al, 2019; SCHWINGER, 2021).

A disfunção endotelial, outra característica da IC está mais presente na ICFEp do que na ICFER (AIMO et al, 2019). A disfunção endotelial pode ser o resultado de vários mecanismos adaptativos após a redução da produção cardíaca, por exemplo, ativação neuro-humoral, vasoconstrição, aumento do estresse oxidativo, desequilíbrio de óxido nítrico ou biodisponibilidade energética (SCHWINGER, 2021). Outras diferenças entre a ICFEp e a ICFER são demonstradas no quadro abaixo.

Quadro 4 – Diferenças entre a ICFEP e a ICFEr.

Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida	Insulto Miocárdico	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
Causas: Isquemia Miocárdica, Genética e Toxinas		Causas: Envelhecimento, Hipertensão e Diabetes
Remodelação Cardíaca <ul style="list-style-type: none"> • Dilatação ventricular incluindo insuficiência mitral funcional • ↑ Pressão arterial esquerda, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e hipertensão pulmonar • ↓ Reserva Sistólica e Diastólica • Hipertrofia excêntrica • Fibrose miocárdica • Perda de cardiomiócitos ou alteração da função biológica • Perturbação da Condução • Arritmia atrial e ventricular 	Insuficiência Cardíaca Sintomas, Progressão e Resultado	Remodelação Cardíaca <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia Concêntrica • Fibrose Miocárdica • ↑ Pressão arterial esquerda, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e hipertensão pulmonar • ↓ Reserva Diastólica • Estresse Oxidativo e Citocinas • Arritmias Atriais
Adaptação Circulatória <ul style="list-style-type: none"> • Desequilíbrio autonômico • Ativação do sistema renina – angiotensina – aldosterona • ↑ Peptídeo natriurético atrial e Peptídeo natriurético tipo B • Disfunção endotelial • ↑ Resistência vascular sistêmica • Rarefação microvascular (perda da densidade capilar) 		Adaptação Circulatória <ul style="list-style-type: none"> • Ativação do sistema renina – angiotensina – aldosterona • ↑ Peptídeo natriurético tipo B • Disfunção endotelial • ↑ Resistência vascular sistêmica • Rarefação microvascular (perda da densidade capilar)
Características Extracardíacas <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Cardiorrenal • Perda de Massa Muscular • Controle Ventilatório • Inflamação 		Características Extracardíacas <ul style="list-style-type: none"> • Obesidade ou Síndromes metabólicas (incluindo diabetes) • Perda de Massa Muscular • Controle Ventilatório • Inflamação

Fonte: Adaptado de NORMAND et al, 2019.

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A ICC é uma síndrome clínica complexa caracterizada por uma vasta gama de sinais e sintomas dependentes da progressão patológica. Estas manifestações clínicas são amplamente influenciadas pelo lado primário da disfunção como lado esquerdo, lado direito ou biventricular (SCHWINGER, 2021). Os principais sintomas característicos são a dispneia, fadiga e retenção de líquidos, acompanhada por sinais clínicos relevantes, como edema periférico, ortopneia, dispneia paroxística noturna, perda de apetite e nocturia (KASPER, 2017; GEVAERT, 2019).

A fadiga e a intolerância ao exercício podem estar relacionadas ao baixo débito cardíaco, pela redução da função sistólica, visto que o baixo débito é insuficiente para atender as demandas do corpo (KASPER, 2017; GEVAERT, 2019). Estes sintomas podem se relacionar também com anormalidades da musculatura esquelética e outras comorbidades não cardíacas que contribuem para o sintoma, como por exemplo a anemia (KASPER, 2017).

A dispneia, que apresenta causa multifatorial, inicialmente é observada apenas durante o exercício, entretanto, na medida que a doença progride, passa a ser cada vez mais comum, sendo provocado por atividades menores, chegando a ocorrer inclusive em repouso (KASPER, 2017). A dispneia e taquipneia podem ser decorrentes da disfunção ventricular esquerda, por sobrecarga de volume ou pressão, causando aumento da pressão pulmonar e, conseqüentemente, a congestão pulmonar (SCHWINGER, 2021). Outros fatores relacionados a dispneia são o aumento da resistência das vias respiratórias, fadiga dos músculos respiratórios e anemia (KASPER, 2017). O surgimento de insuficiência ventricular direita e de insuficiência tricúspide pode tornar a dispneia menos frequente (KASPER, 2017).

A ativação compensatória e permanente dos sis-

temas neuro-hormonais leva a uma maior sobrecarga de volume (com congestão hepática, ascite, edema de membros inferiores), vasoconstrição periférica (acrocianose), aumento da frequência cardíaca em repouso e durante o exercício e a uma maior deterioração do sistema cardio-renal. Com a diminuição da circulação periférica, desenvolve-se disfunção renal, má perfusão periférica e má absorção de nutrição com os sinais de caquexia cardíaca (SCHWINGER, 2021).

Com a sobrecarga de volume ocorre o aumento da pressão venosa jugular, que fornece um indicativo da pressão atrial direita, se manifestando por distensão de veia jugular. O aumento da pressão venosa jugular é indicativo de sobreenchimento intravascular.

A ortopneia é outro sintoma presente em pacientes com ICC, como resultado do aumento do fluxo sanguíneo venoso das extremidades inferiores, quando o paciente está em posição supina ou semi-supina. Este aumento de fluxo acarreta aumento da pré-carga cardíaca que não pode ser processada pelo coração em insuficiência, aumentando repentinamente os sintomas de dispneia (BOORSMA et al, 2020).

Pacientes com ICC também podem apresentar o sintoma denominado bendopneia, que é a ocorrência de aumento da dispneia ao inclinar-se para a frente e está associada ao aumento da pressão atrial direita e pressão capilar pulmonar. Este sintoma relaciona-se com a presença de intolerância ao exercício, a ortopneia e o aumento da pressão venosa jugular (BOORSMA et al, 2020).

Com a sobrecarga do coração, ocorre aumento de suas medidas, aumentando o índice cardiotorácico com deslocamento a esquerda da pulsação cardíaca. Esta sobrecarga de volume também leva a aumento do volume de enchimento ventricular, com surgimento de uma 3ª ou 4ª bulha típica, que ocorre como galope protodiastólico

(SCHWINGER, 2021). Esta terceira bulha cardíaca é o resultado do rápido enchimento do ventrículo no início da diástole e da rápida desaceleração do fluxo sanguíneo em um ventrículo já preenchido. A terceira bulha cardíaca pode ser audível em pacientes com sobrecarga de volume cardíaco e disfunção sistólica (RAMANI; WEBER, 2017).

6.1 Congestão na IC

A congestão, sintoma de importância na ICC, é um preditor de complicação clínica e tem alta relação com a mortalidade. Entre pacientes com ICC, o principal motivo para internação é em decorrência do congestionamento, que varia muito quanto a sua gravidade entre pacientes (BOORSMA et al, 2020).

A redução da contratilidade, com o acúmulo de sangue no ventrículo esquerdo faz com que a pressão diastólica final aumente, causando o extravasamento de fluido para o interstício pulmonar (ou

dentro dos alvéolos), esplâncnico e periférico, que ativará receptores justacapilares, estimulando o desenvolvimento de respiração rápida e superficial, característica da dispneia cardíaca (KASPER, 2017; GEVAERT, 2019; SCHWINGER, 2021).

O acúmulo de fluídos presentes na congestão começa no compartimento intravascular, porém, como as pressões hidrostáticas permanecem continuamente aumentadas nos vasos capilares, estes fluidos passam a ocupar também os tecidos, causando a congestão tecidual, sendo esse um sinal de progressão da IC (LIU; UPPAL; PATEL, 2019). Em pacientes que apresentam congestionamento tecidual predominante as pressões de enchimento cardíaco apresentam aumento gradual, além de edema pulmonar, abdominal e periférico lentamente progressivo (LIU; UPPAL; PATEL, 2019).

Os sinais e sintomas da IC podem ser identificados quanto sua tipicidade e sua especificidade, conforme demonstrado no quadro 5.

Quadro 5 – Sintomas e sinais típicos de ICC.

Sintomas típicos	Sinais mais específicos
<ul style="list-style-type: none"> • Falta de ar • Ortopneia • Dispneia noturna paroxística • Tolerância ao exercício reduzida • Fadiga, cansaço 	<ul style="list-style-type: none"> • Pressão venosa jugular elevada • Refluxo hepatojugular • Terceira bulha cardíaca • Impulso apical desviado para esquerda
Sintomas menos típicos	Sinais menos específicos
<ul style="list-style-type: none"> • Tosse noturna • Ganho de peso • Dor abdominal • Perda de apetite • Perda de peso • Noctúria e oligúria 	<ul style="list-style-type: none"> • Crepitações pulmonares • Taquicardia • Hepatomegalia e ascite • Extremidades frias • Edema periférico

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

7. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Por se tratar de uma condição crônica, é de extrema importância que o paciente com ICC siga todas as recomendações farmacológicas e não farmacológicas, como o intuito de evitar a progressão e descompensação da doença. Diante disso, serão listados a seguir alguns planejamentos que vão contribuir para a qualidade de vida desse paciente. Programas multidisciplinares de cuidados, cujos componentes incluem equipe multiprofissional integrada e educação do paciente, abordando as causas, os tratamentos, o potencial de progressão clínica e a importância do autocuidado diário (peso, atividade física, cuidados com dieta, uso regular dos medicamentos, monitorização dos sinais e sintomas de descompensação, como piora do cansaço, flutuações de peso e limitação funcional) têm mostrado benefícios no manejo da IC (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

A atenção para a dieta tem se mostrado um fator importante. A restrição excessiva de sódio (< 5g de sal por dia) evita exacerbação da atividade neuro-hormonal e descompensação, diminuindo o número de hospitalização e de mortalidade. Além disso, o uso de 1g ao dia de ácidos graxos poli-insaturados n-3 apresentou pequenos benefícios nos pacientes com ICFer ou ECFep. Junto a essas orientações, a manutenção do peso adequado por dieta saudável é o principal fator a ser supervisionado, visto que tanto a caquexia (IMC < 20 kg/m²), quanto a obesidade moderada (IMC > 35 kg/m²) aumentam a mortalidade na IC, sendo indicado, portanto, que o paciente se mantenha com IMC entre 20 e 35 kg/m², a depender da condição em que o mesmo se encontra (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Tão importante quanto a dieta é a realização de atividade física visando a reabilitação cardiovascular, ao promoverem aumento da capacidade funcional, melhora na qualidade de vida, no balanço autonômico, no perfil neuro-humoral, e redução do número de hospitalizações. Independente da FEVE, preservada ou reduzida, a reabilitação cardiovascular com exercícios físicos personalizados é recomendada, respeitando o programa de aumento gradual da carga de trabalho de 40 a 70% do esforço máximo, por 20 a 45 minutos, três a cinco vezes por semana, regularmente, associado a exercícios de resistência por grupos musculares, treinamento aeróbico e exercícios respiratórios. A exceção se encontra nos pacientes com sintomas avançados (classe IV da NYHA), pois ainda não há dados suficientes para indicar programas de exercício (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Todos os pacientes com IC devem ser encorajados a parar de fumar e de utilizar drogas ilícitas, com o auxílio de serviços especializados para esse fim. O mesmo é indicado para as bebidas alcoólicas, sendo que àqueles que não conseguem a abstinência completa, a redução na ingestão pode trazer benefícios parciais (≤ 10 mL de álcool para mulheres e ≤ 20 mL de álcool para homens). Outra recomendação generalizada é a vacinação anual contra influenza e para pneumococos, devido aos benefícios cardiovasculares fornecidos ao paciente (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

O retorno às atividades laborativas é importante financeiramente e emocionalmente para o paciente, sendo importante encorajá-lo. Nos trabalhadores com tarefas laborativas de força, a troca de função deve ser avaliada de modo individual somente após otimização do tra-



tamento farmacológico e não farmacológico. Aproximadamente 25% dos pacientes com IC relatam problemas sexuais, devido aos sintomas da IC, impotência e falta de desejo relacionada aos medicamentos utilizados para seu tratamento, culminando em suspensão da atividade sexual. Por isso, é seguro que pacientes com IC em classes funcionais I a II da NYHA mantenham essa atividade, entretanto, aque-

les com IC descompensada ou avançada devem suspender até que sua condição esteja estabilizada. Por fim, aqueles pacientes que buscam por planejamento familiar pretendendo iniciar uma gestação, desde que não sejam com ICFE gravemente reduzida e em classes funcionais III e IV, podem ser apoiados e encorajados (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

8. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

8.1 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER)

8.1.1 Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) e Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II (BRA)

Os medicamentos IECA e BRA já tem seus benefícios muito bem documentados por melhorarem a qualidade de vida, diminuírem a morbidade, a mortalidade e o número de hospitalizações, sendo duas das classes que compõem a primeira linha para o tratamento da ICFeR. O IECA está indicado em pacientes com disfunção ventricular esquerda pós-infarto do miocárdio e disfunção de ventrículo esquerdo assintomático (estágio B). Já os BRA são indicados quando os pacientes apresentarem alergia ou intolerância aos IECA, definida como a presença de tosse persistente e debilidade ou a ocorrência de angioedema. A associação de ambas classes deve ser evitada nos pacientes que já estejam em uso de antagonista mineralocorticoi-

de, pois implica em aumento dos efeitos adversos (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

As principais reações adversas que necessitam de atenção são: hipotensão, hipercalemia, disfunção renal. O aumento da creatinina basal de até 50% ou valor absoluto de até 3 mg/dL, ou *clearance* da creatinina estimado > 25 mL/min/m² é aceitável e não necessita reduzir a dose dos fármacos. Entretanto, se o potássio ultrapassar os valores de 5,5 mEq/L, ou a creatinina ultrapassar os valores de 3,5 mg/dL, ou *clearance* estiver < 20 mL/min/m² deve ser considerada sua suspensão. É fundamental a vigilância da função renal e dos níveis séricos de potássio, pois caso exista hipercalemia persistente e recorrente e/ou perda da função renal, terapia vasodilatadora alternativa deve ser considerada. Em relação às doses, ambas classes devem ser introduzidas em doses baixas e titulação progressiva até atingir as doses-alvo, conforme detalha a tabela 1 (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Tabela 1 – Doses iniciais e doses-alvo de medicamentos IECA e BRA para ICFeR.

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
IECA		
Captopril	6,25 mg, 3x/dia	50 mg 3x/dia
Enalapril	2,5 mg, 2x/dia	10-20 mg, 2x/dia
Ramipril	1,25-2,5 mg, 1x/dia	10 mg, 1x/dia
Lisinopril	2,5-5,0 mg, 1x/dia	20-40 mg, 1x/dia
Perindopril	2mg, 1x/dia	8-16 mg, 1x/dia
BRAs		
Candesartana	4-8 mg, 1x/dia	32 mg, 1x/dia
Losartana	25-50 mg, 1x/dia	100-150 mg, 1x/dia
Valsartana	40-80 mg, 1x/dia	320 mg, 1x/dia

Fonte: Adaptado de COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018..

8.1.2 Betabloqueadores

Essa classe de fármacos também faz parte daqueles escolhidos como primeira linha por apresentarem benefícios clínicos na mortalidade por IC e por morte súbita, por melhorarem os sintomas, e por reduzirem as taxas de hospitalização. São indicados em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo assintomática, naqueles com ICFer e Fibrilação Atrial crônica que necessitam de controle de frequência ventricular. Em pacientes pneumopatas e asmáticos indica-se preferencialmente betabloqueadores seletivos β_1 (Bisoprolol e Nebivolol). O tratamento com betabloqueadores também deve ser iniciado com doses baixas e aumento progressivo a cada 2 semanas, conforme demonstra a tabela 2. A melhora dos sintomas ocorre após semanas ou meses, por isso, mesmo que o paciente refira piora funcional no início do tratamento, ele deve ser encorajado a manter a medicação. É indispensável monitorar a frequência cardíaca, buscando detectar bradicardia, e a piora dos sintomas, para que caso uma dessas situações aconteça, o médico considere a redução da dose ou a suspensão do medicamento (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Tabela 2 – Doses iniciais e doses-alvo de medicamentos betabloqueadores para ICFer.

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
Bisoprolol	1,25 mg, 1x/dia	10 mg, 1 vez/dia
Carvedilol	3,125 mg, 2x/dia	50 mg, 2x/dia
Succinato de metoprolol	25 mg, 1x/dia	200 mg, 1x/dia

Fonte: Adaptado de COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

8.1.3 Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides ou Antagonistas de Aldosterona

Essa classe está indicada para os pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do VE, em classes funcionais II a IV da NYHA, associados ao tratamento padrão. Está contraindicado o uso dessa classe em conjunto com IECA e BRA pelo aumento das reações adversas, principalmente a hipercalcemia, e em pacientes com insuficiência renal avançada (creatinina > 2,5 mg/dL) e em pacientes com hipercalcemia persistente (em geral potássio > 5,9 mmol/L), sendo necessário acompanhar periodicamente a função renal e os eletrólitos. A tabela 3 apresenta as dosagens dos medicamentos antagonistas de aldosterona indicados para o tratamento da ICC (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Tabela 3 – Dose inicial e dose-alvo do medicamento Antagonista de Aldosterona para ICFer.

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
Antagonista de aldosterona		
Espironolactona	25 mg, 1x/dia	25-50 mg, 1x/dia

Fonte: Adaptado de COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

8.1.4 Inibidores da Nephilisina e dos Receptores da Angiotensina (INRA)

É uma nova classe terapêutica que tem apresentado resultados superiores aos do IECA, ao evidenciar redução nas internações por piora da IC, da mortalidade cardiovascular, da morte súbita, da mortalidade geral, e indicar maior segurança em relação à função renal. Está indicado a substituição do IECA/BRA pelo Sacubitril/Valsartana em pacientes com ICFer que persistem sintomáticos, mesmo após o emprego de doses otimizadas dos bloqueadores neuro-hormonais, em casos iniciais do tratamento na IC crônica sintomática e em pacientes hospita-

lizados com IC descompensada. A associação entre IECA/BRA e Sacubitril/Valsartana está contraindicada, sendo necessário interromper o uso de IECA por 36h antes do início do uso de Sacubitril/Valsartana, o que não ocorre com a troca de BRA por Sacubitril/Valsartana. As dosagens desse medicamento devem ser aumentadas progressivamente a cada 2 a 4 semanas, conforme indicado na tabela 4. Jamais deixar de monitorizar função renal, eletrólitos e sintomas hipotensivos (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Tabela 4 – Dose inicial e dose-alvo de medicamento INRA para ICFeR.

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
INRA		
Sacubitril/valsartana	24/26 mg, 2x/dia	97/103 mg, 2x/dia

Fonte: Adaptado de COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

8.1.5 Ivabradina

Esse medicamento tem ação sobre a frequência cardíaca elevada, sendo indicada em associação ao tratamento usual em pacientes em ritmo sinusal, sintomáticos, com FC \geq 70 bpm e FEVE \leq 35%, o que indicou redução de morte cardiovascular, de hospitalização por IC, de hospitalização total e de morte por IC. A tabela 5 apresenta as dosagens da Ivabradina para o tratamento da ICC (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Tabela 5 – Dose inicial e dose-alvo de Ivabradina para ICFeR.

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
Ivabradina	5 mg, 2x/dia	7,5 mg, 2x/dia

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

8.1.6 Digitálicos

Essa classe mostrou redução das hospitalizações por IC e das mortes relacionadas à IC, sendo indicada para disfunção de VE sintomática, associada à terapêutica otimizada com terapia tripla a (IECA, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona), para disfunção de VE, em pacientes com FA sintomáticos, apesar de terapêutica otimizada (incluindo betabloqueadores), e para disfunção de VE assintomática ou com ICFeP em ritmo sinusal. A tabela 6 apresenta as dosagens da Digoxina para o tratamento da ICC (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Tabela 6 – Dose inicial e dose-alvo de Digoxina para ICFeR.

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
Digoxina	0,125mg, 1 vez ao dia*	0,25mg 1 vez ao dia*

Fonte: Adaptado de COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

8.1.7 Diuréticos de Alça e Tiazídicos

São a classe terapêutica mais utilizadas em pacientes com IC para alívio da congestão, porém não há estudos suficientes que mostrem benefícios em relação a sobrevida de pacientes com IC crônica ambulatorial. Dessa forma, os Diuréticos de Alça são indicados para o controle da congestão, a associação entre Diuréticos de Alça e Tiazídicos são indicados nos casos de congestão persistente, e ainda nos casos de ICFeR assintomática. Sempre fazer uso da menor dose terapêutica devido aos efeitos deletérios do uso crônico e continuado sobre o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, sendo possível a ocorrência de azotemia pré-renal e consequente progressão para Síndrome Cardiorrenal (COMITÊ COORDE-

NADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

8.1.8. Nitrato e Hidralazina

Essa associação foi a primeira estratégia vasodilatadora que melhorou a qualidade de vida dos pacientes com IC, reduziu a taxa de hospitalização e a mortalidade em pacientes autodeclarados negros em classe funcional III-IV da NYHA, já em tratamento clínico otimizado. Está indicada para os casos de disfunção sistólica sintomática em classe funcional II-IV (NYHA) com contraindicação à IECA ou a BRA (insuficiência renal e/ou hipercalemia), independente da raça, de disfunção sistólica sintomática em classe funcional III-IV (NYHA), em pacientes autodeclarados negros, de disfunção sistólica assintomática com contraindicação à IECA ou BRA (insuficiência renal e/ou hipercalemia), independente de raça, e de disfunção sistólica sintomática refratária à terapêutica otimizada. A tabela 7 apresenta as dosagens para o tratamento da ICC (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Tabela 7 – Dose inicial e dose-alvo de nitrato e hidralazina para ICFEr.

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
Hidralazina/ Dinitrato de Isossorbida	25/20 mg, 3x/dia	100 mg/40 mg, 3x/dia

Fonte: Adaptado de COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

A figura 4 apresenta de forma facilitada o algoritmo de tratamento da ICFEr.

8.2 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Levemente Reduzida (ICFEI_r)

Estudos realizados com pacientes com ICFEr e ICFE_p indicam que aqueles com ICFE_r, cuja fração de ejeção ventricular esquerda está entre 41-49%, podem se beneficiar das intervenções indicadas a pacientes com ICFEr. Portanto, é indicado a utilização de Betabloqueadores para pacientes com ICFE_r com ritmo sinusal para reduzir morbidade e mortalidade, e a substituição de IECA/BRA por INRA para pacientes sintomáticos já em uso de terapêutica otimizada com terapia tripla para reduzir hospitalizações. A indicação de iSGLT2 pode ser benéfica na redução da taxa de hospitalizações por IC e mortalidade cardiovascular (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018; HEIDENREICH et al.; 2022).

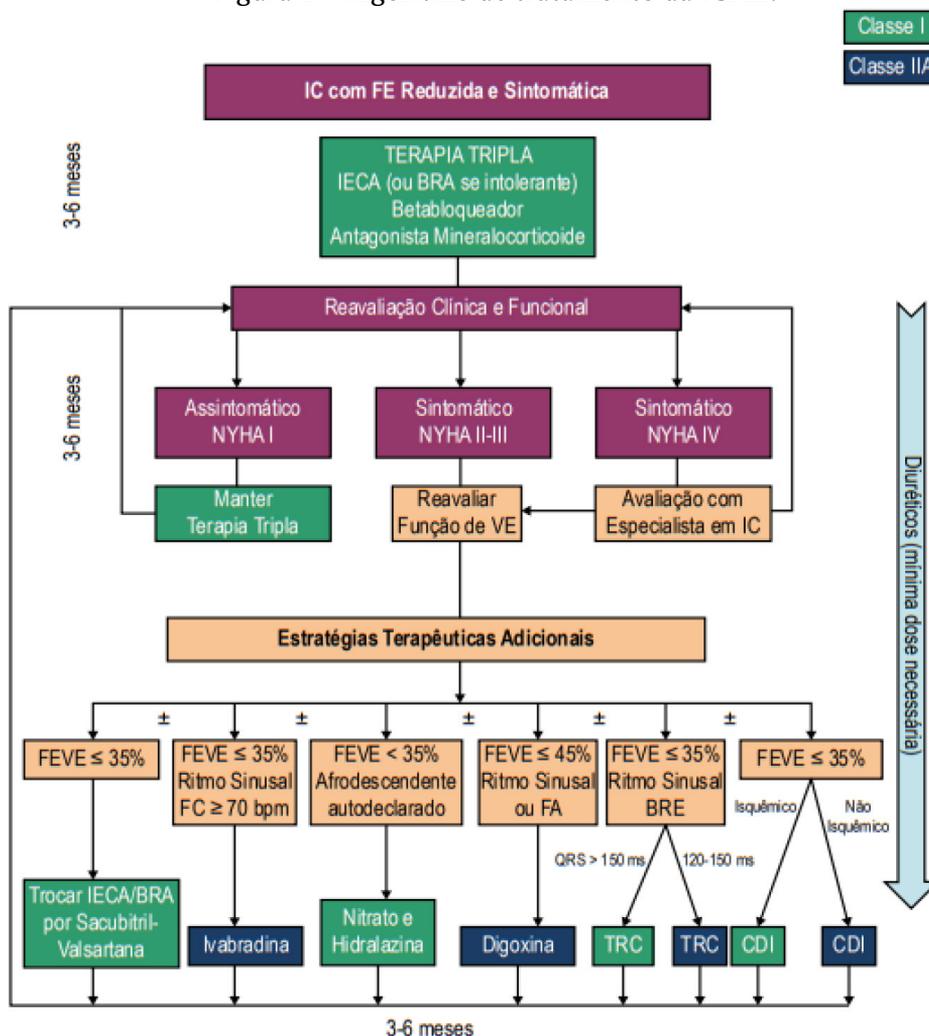
8.3 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Melhorada (ICFEm)

Nova definição e classificação foi publicada, incluindo o termo ICFEm para aqueles pacientes com FEVE prévia < 40% e que tiveram um aumento de 10 pontos percentuais atingindo taxas acima de 40%. Perante os poucos estudos existentes acerca dessa nova categoria, a indicação é a manutenção da terapêutica modificadora de prognóstico utilizada no tratamento da ICFEr por cardiomiopatia dilatada melhorada, a fim de atingir o aumento dos pontos percentuais (MARCONDES-BRAGA, 2021).

8.4 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária (ICFEi)

Esse fenótipo da IC, que consiste em uma FEVE entre 40-50%, se encontra em um panorama de poucos estudos que comprovem a eficácia terapêutica, por se tratar de pacientes com alta prevalência de comorbidades, sendo elas mais prevalentes de doença isquêmica cardíaca, associado ao fato de ser identificados mecanismos fisiopatológicos distintos, com diferentes des-

Figura 4 – Algoritmo de tratamento da ICFeR.



Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

fechos e tratamentos. São eles: ICFei devido à melhora da FEVE (FEVE prévia < 40%), ICFei com piora da FEVE (FEVE prévia > 50%), e ICFei sem modificação recente (FEVE prévia de 40% a 50%). Por influência disso, é indicado inicialmente a abordagem do tratamento específico da etiologia e comorbidades, e, na ausência de informações científicas, manejar da mesma forma que se faz com os pacientes com ICFeR (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

8.5 Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFep)

Os pacientes que se encontram com tal condição, cuja FEVE > 40%, apresentam muitas comorbidades associadas, relacionadas à disfunção ventricular e vascular, necessitando muitas vezes de tratamento específico. Por esse motivo, os ensaios clínicos não têm entregado resultados favoráveis quanto ao tratamento da ICFep se comparados com aqueles realizados para

o tratamento da ICFer. Diante disso, a indicação terapêutica para pacientes nessa circunstância é o uso de Diuréticos de Alça ou Tiazídicos para diminuir sintomas congestivos e controle da pressão arterial, o tratamento de comorbidades como Isquemia Miocárdica, Fibrilação Atrial e Hipertensão visando diminuir sintomas ou progressão da doença, uso de Espironolactona e BRA para redução de hospitalizações. A indicação de iSGLT2 pode ser benéfica na redução da taxa de hospitalizações por IC e mortalidade cardiovascular (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018; HEIDENREICH et al.; 2022).

8.6 Situações Especiais

8.6.1 Insuficiência Cardíaca na Doença de Chagas

Áreas endêmicas para Doença de Chagas possuem uma prevalência de 14% e uma incidência de 0,7% de IC anualmente, sendo a ICFer observada nessa condição. Assim sendo, está indicado a prescrição de IECAs, betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides para disfunção sistólica de VE assintomática e sintomática, de Diuréticos para alívio da congestão sistêmica e pulmonar (classes II a IV da NYHA), de BRAs e Inibidores de Aldosterona para disfunção sistólica de VE sintomática (em pacientes intolerantes a IECA), de digoxina em casos mais graves, isto é, paciente em classe funcional III a IV da NYHA, com cautela e monitorado os níveis séricos da droga, devido a sua toxicidade. Também estão indicados a ivabradina, capaz de reduzir a frequência cardíaca e melhorar a classe funcional do paciente chagásico, amiodarona restrita ao tratamento de arritmias ventriculares complexas, sintomáticas e resistentes ao betabloqueador, por estar associada à maior mortalidade, e anticoagulação para pacientes com FA ou embolia prévia ou aneurisma da ponta de VE com trombose mural.

Por fim, o exercício físico aeróbico tem efeito favorável na qualidade de vida e na capacidade física de pacientes chagásicos, devendo ser estimulado (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

8.6.2 Insuficiência Cardíaca na Gestante

Tal conjuntura afeta cerca de 0,04-0,1% das gestantes, sendo responsável por 9% das mortes maternas, às quais podem se estabelecer durante ou após a gestação. Apesar disso, cerca de 50% das gestantes apresentam recuperação ventricular, o que não as isenta de complicações em gestações futuras, já que o risco de recorrência de 30-50% deve ser informado no aconselhamento (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

FE <40% em gestantes é preditor de alto risco, enquanto pacientes com FE <20% têm a gestação contraindicada, com a interrupção considerada caso aconteça, pois o índice de mortalidade materna é muito alto. Durante esse período, Nitrito e Hidralazina são os vasodilatadores preferenciais, seguidos por betabloqueadores beta 1 seletivos e digoxina. O uso de diuréticos deve ser restrito aos casos de congestão pulmonar, pelo risco de diminuição do fluxo placentário e anticoagulação se necessário. Embora muito usados, estão contraindicados os IECA/BRA pela fetotoxicidade, atenolol, antagonistas de aldosterona e a espironolactona pelos efeitos antiandrogênicos (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Em gestantes com IC refratária e/ou com instabilidade hemodinâmica, recomenda-se o parto por cesárea, já nas gestantes compensadas o parto vaginal é preferível, a menos que contraindicação obstétrica. No pós-parto, para a mãe é instituída terapia padrão para o tratamento de IC, associada a anticoagulação caso a mesma apresente FE muito reduzida. Em relação ao recém-nascido, recomenda-se a monitorização por 24-48h, devido

ao risco de bradicardia, hipoglicemia e depressão respiratória (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

8.6.3 Cardiomiopatia Não Compactada

Se trata de uma patologia que propicia um miocárdio com estrutura de duas camadas, geralmente no ápice e na parede lateral do VE, sendo o endocárdio esponjoso e o epicárdio compacto e fino. Embora muitos desses pacientes sejam assintomáticos, eles podem evoluir com IC, tromboembolismo ou arritmias cardíacas, incluindo morte súbita. Não há terapia específica nesses casos, sendo a abordagem da IC, terapia antiarrítmica e anticoagulação oral, indicada na presença de Fibrilação Atrial, disfunção grave, embolia prévia ou confirmação de trombo intracárdico (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

8.6.4 Síndrome de Takotsubo

Também nomeada de Miocardiopatia Induzida pelo Estresse, é bastante semelhante à Síndrome Coronariana Aguda, no qual o quadro clínico, que inclui IC, é desencadeado por marcante estresse físico ou emocional. A terapêutica se assemelha ao da Insuficiência Coronariana Aguda e ao da

ICFEr, havendo indicação para IECA/BRA e beta-bloqueador, na ausência de sinais de baixo débito, Levossimendan, quando os níveis pressóricos são favoráveis, e anticoagulação diante da evidência de trombos no ventrículo esquerdo. A utilização de inotrópicos estimulantes adrenérgicos é contraindicada, principalmente na presença de obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

8.6.5. Diabetes

As diretrizes americanas de diabetes recomendam o uso de SGLT2i como agente de primeira linha para o tratamento da hiperglicemia em pacientes com diabetes com IC ou com alto risco de IC. Essa é a primeira classe de medicamentos redutores de glicose a receber aprovação do FDA para o tratamento da ICFEr. O tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 com dapagliflozina ou empagliflozina está associado à redução de eventos cardiovasculares adversos maiores, incluindo hospitalização por IC e morte cardiovascular. Os mecanismos subjacentes à melhora nos desfechos cardiovasculares atribuídos ao SGLT2i são desconhecidos, mas parecem ser parcialmente relacionados ao efeito glicosúrico (HEIDENREICH et al.; 2022).

9. PREVENÇÃO

A prevenção de IC é realizada naqueles pacientes que são classificados em estágio A e B, já que se trata de pacientes que ainda não desenvolveram sinais e sintomas de IC.

9.1 Prevenção no estágio A (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018)

- Interrupção do tabagismo;
- Redução da ingestão excessiva de álcool;
- Tratamento da hipertensão, especialmente em indivíduos negros e o estabelecimento de meta pressórica de PAS < 120 mmHG para hipertensos com elevado risco cardiovascular;
- Uso de estatinas em pacientes com Doen-

ça Arterial Coronariana (DAC) ou elevado risco cardiovascular;

- Uso de empagliflozina em diabéticos.

9.2 Prevenção no estágio B (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018)

- IECA na disfunção do VE assintomático de etiologia isquêmica ou não isquêmica;
- Betabloqueador associado ao IECA na disfunção do VE assintomático de etiologia isquêmica ou não isquêmica;
- Antagonista Mineralocorticoide em pacientes pós-infarto com disfunção do VE (FEVE < 40%) e diabetes.



PARTE 2

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é um importante problema mundial de saúde pública, com crescente prevalência em todo o mundo. A Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) é umas das principais causas de internação hospitalar no Brasil e no mundo e está relacionada a um aumento da mortalidade e da necessidade de reinternação em curto e longo prazos, com altíssimo custo para o Sistema Único de Saúde (SUS) (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018; ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

Nos últimos 20 anos, principalmente nos idosos, o número de internações no SUS por IC reduziu pela metade, mas a taxa de mortalidade dobrou. O Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca (BREATHE I), composto por um grupo de hospitais públicos e privados de diferentes regiões brasileiras, indica que a mortalidade por IC no Brasil é quatro vezes maior do que nos registros internacionais (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020). Segundo o DATASUS, atualmente, cerca de 190 mil pacientes são internados por ICA (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Segundo o *Acute Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE), maior registro internacional de IC, e o *Euro Heart Failure Survey II* (EHFS II), a IC afeta principalmente os idosos em média de 75 anos, afro-americanos, com semelhança no gênero. Cerca de 70% desses pacientes tem doença arterial coronariana (DAC), 70% tem hipertensão arterial, 40% são diabéticos, 30% tem fibrilação atrial, 30% tem doença renal crônica e 40% tem FEVE preservada (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2018).

O registro BREATHE que incluiu 1.263 pacientes com ICA em 51 centros de diferentes regiões do Brasil, com média de idade de 64 anos, sendo 60% de pacientes do sexo feminino e 59% com ICFer, evidenciou que as principais etiologias foram: isquêmica (30%), hipertensiva (20%), dilatada idiopática (15%), valvar (12%) e doença de Chagas (11%). Os pacientes apresentaram alta taxa de mortalidade intra-hospitalar e baixa taxa de prescrição de medicamentos baseados em evidências (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

2. CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

A ICA é classificada de acordo com quatro aspectos (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018; ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020):

2.1 Síndrome Clínica de Apresentação

- Insuficiência ventricular esquerda
- IC congestiva
- Choque cardiogênico
- Edema agudo de pulmão

2.2 Tempo de Evolução da Doença

- IC aguda nova
- Crônica agudizada

2.3 Tipo de Disfunção Ventricular

- IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) – FEVE > 50%
- IC com fração de ejeção intermediária

(ICFEi) – FEVE 40% e 50%

- IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) – FEVE < 40%

2.4 Modelo Clínico-hemodinâmico:

Avalia a presença de congestão ou baixo débito cardíaco (DC) por meio de exame clínico à beira do leito, a fim de detectar a presença de sintomas clínicos/sinais de congestão (congesto versus seco) e/ou hipoperfusão periférica (frio versus quente). Hipoperfusão não é sinônimo de hipotensão, mas frequentemente vem acompanhada (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2018). O paciente é classificado em:

- Quente-Congesto: sem baixo débito com congestão;
- Quente-Seco: sem baixo débito ou congestão;
- Frio-Congesto: baixo débito e congestão;
- Frio-Seco: com baixo débito e sem congestão.

3. FISIOPATOLOGIA

Diversas patologias cardíacas podem ser consideradas pré-requisito para ICA. No caso das patologias agudas temos como exemplo o infarto do miocárdio e entre as patologias crônicas temos como exemplos cardiomiopatia dilatada e doença cardíaca isquêmica (ARRIGO et al, 2020).

A doença cardíaca subjacente pode ativar várias vias fisiopatológicas (que a princípio são adaptativas, mas com o tempo tornam-se mal adaptativas) que combatem os efeitos negativos da IC na oferta de oxigênio aos tecidos periféricos, mas podem causar congestão sistêmica, remodelação e disfunção orgânica. Além disso, algumas doenças agudas podem prejudicar diretamente a função cardíaca diastólica e/ou sistólica ou promover ainda mais a congestão sistêmica, pois atuam como fatores precipitantes e desencadeiam ICA. A congestão sistêmica é um determinante relevante da disfunção de múltiplos órgãos e tem um efeito clínico importante na maioria dos pacientes com ICA (ARRIGO et al, 2020).

O desenvolvimento de fibrilação atrial (FA) na IC parece ser um processo multifatorial em que a relação causal é recíproca. A FA pode induzir deterioração elétrica, hemodinâmica e causar cardiomiopatia mediada por taquicardia, resultando em IC. Ao induzir uma resposta ventricular rápida e alterar a função diastólica, a FA também pode causar sintomas de IC mesmo em pacientes com função sistólica do VE normal (GORENEK et al, 2020).

3.1 Disfunção Sistólica e Diastólica do VE

Uma alteração repentina da função cardíaca, como na isquemia miocárdica aguda, pode resultar em ICA, já que há piora da função diastólica do VE, levando a um aumento das pressões de enchimento do VE e congestão pulmonar (ARRIGO et al, 2020).

A contração do VE é altamente dependente da

geração de energia oxidativa e, portanto, a isquemia desencadeia o comprometimento sistólico, o que leva a um aumento do volume diastólico final do VE e da pressão de enchimento. O volume diastólico final residual do VE, alterações estruturais como a fibrose, por exemplo, e o relaxamento extremamente retardado afetam as propriedades diastólicas finais do VE. No início da isquemia aguda grave há redução na geração oxidativa de Adenosina Trifosfato (ATP) nos cardiomiócitos, prejudicando o relaxamento do miocárdio, afetando o enchimento precoce do VE e aumentando mais as pressões de enchimento (ARRIGO et al, 2020).

A presença de qualquer condição na qual o relaxamento ou o enchimento estejam prejudicados ou a rigidez diastólica final do VE esteja aumentada elevará a probabilidade de ICA. A estenose mitral grave (manifestação comum da cardiopatia reumática) é um exemplo de um tipo de disfunção diastólica devido à anormalidade da válvula e não à doença estrutural do VE, e também pode induzir FA, aumentando assim o risco de desencadear ICA (ARRIGO et al, 2020).

3.2 Retenção de Fluidos

Na IC, um aumento no volume de líquido extracelular e/ou a sua redistribuição nos leitos venosos pode levar a um aumento das pressões de enchimento e induzem à congestão sistêmica, especialmente na presença de disfunção diastólica subjacente, embora na maioria dos pacientes a ICA ocorra sem alterações agudas da função cardíaca (ARRIGO et al, 2020).

Estudos em animais mostraram que não há aumento das pressões de enchimento cardíaco em decorrência da expansão acentuada de volume intravascular nos casos em que a atividade simpática for baixa. Em pacientes com IC o volume

intravascular é levemente reduzido após terapia diurética apesar de grandes reduções no peso corporal (ARRIGO et al, 2020).

As mudanças no estado de conformidade dos leitos venosos são também importantes fatores de congestão, pois, em média metade dos pacientes apresenta ganho de peso maior que 0,9 kg no mês anterior à apresentação hospitalar para ICA descompensada. A maior parte do sódio retido é armazenada no compartimento extracelular (intravascular e interstício) (ARRIGO et al, 2020).

Em indivíduos saudáveis, o aumento do sódio corporal total normalmente não contribuirá para formação de edema, pois uma grande quantidade de sódio pode ser tamponada pelas redes intersticiais de glicosaminoglicanos sem retenção compensatória de água. Além disso, apresentam baixa complacência, o que impede o acúmulo de líquido no interstício. Já em pacientes com IC, quando o acúmulo de sódio persiste, haverá redução da capacidade de tamponamento, aumento da complacência intersticial e formação de edema mesmo na presença de pressões hidrostáticas discretamente elevadas, devido à alta probabilidade de as redes de glicosaminoglicanos tornarem-se disfuncionais (ARRIGO et al, 2020).

A retenção de líquidos está frequentemente relacionada ao aumento da ativação neuro-humoral (ou seja, do SRAA e do sistema vasopressina) levando à retenção renal de sal e água, embora também possa ser iatrogênica. Essa via é ativada acima do nível basal fisiológico precocemente durante a progressão da doença em pacientes com ICC (mesmo antes do desenvolvimento dos sintomas) ou doença renal e, portanto, esses pacientes são particularmente propensos ao acúmulo de líquidos. É importante ressaltar que a disfunção orgânica resultante contribui para a autoperpetuação da congestão (ARRIGO et al, 2020).

Na IC, alterações nos segmentos proximais e distais do néfron aumentam a avidéz renal de sódio, que já está aumentada antes mesmo do início dos sintomas clínicos. Além disso, em vários estudos, o aumento da pressão venosa central foi associado à

piora da função renal, muitas vezes resultando em uma queda adicional da natriurese. No entanto, as alterações na função renal durante a ICA precisam ser interpretadas dentro do contexto clínico específico, pois essa abordagem ajuda a avaliar corretamente o risco e determinar novas estratégias de tratamento (ARRIGO et al, 2020).

3.3 Redistribuição de Fluidos

A estimulação simpática pode induzir uma vasoconstrição transitória levando a um deslocamento súbito de volume do sistema esplâncnico e venoso periférico para a circulação pulmonar, sem retenção de líquidos exógenos (ARRIGO et al, 2020).

As grandes veias contêm fisiologicamente um quarto do volume total de sangue e estabilizam a pré-carga cardíaca, tamponando a retenção de líquidos. A pré-carga, relacionada ao volume e à pressão diastólica final, indica o grau de estiramento dos cardiomiócitos no final da diástole. A pós-carga, no entanto, tem relação com a pressão arterial sistólica, e indica a pressão que o coração precisa para ejetar o sangue durante a contração ventricular. Uma incompatibilidade na relação de acoplamento ventricular-vascular com pós-carga aumentada e capacitância venosa diminuída (levando a pré-carga aumentada e volume diastólico final) pode aumentar excessivamente a carga de trabalho cardíaca e exacerbar a congestão pulmonar e sistêmica (ARRIGO et al, 2020).

Há ainda fatores mecânicos agudos, como a ocorrência súbita de regurgitação da válvula mitral devido à ruptura das cordas do músculo papilar ou o desenvolvimento súbito de um defeito do septo ventricular, que podem aumentar a pré-carga ventricular e causar ICA (ARRIGO et al, 2020).

Tanto o acúmulo quanto a redistribuição de fluidos produzem congestão sistêmica na ICA, mas suas contribuições relativas provavelmente variam de acordo com os diferentes cenários clínicos, por isso, a terapia descongestiva deve ser adaptada para cada paciente (ARRIGO et al, 2020).

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas da ICA são decorrentes de uma anormalidade cardíaca, sendo ela estrutural, funcional ou um conjunto das duas. A doença, em fase aguda, possui um início rápido e é potencialmente fatal, por isso, o tratamento imediato é necessário e visa reduzir o risco de morte, estabilizar o paciente e, por fim, otimizar a terapêutica anterior, caso seja necessário (BURGUEZ, 2017).

A ICA é definida como quadro clínico com intensificação dos sinais e sintomas da congestão pulmonar ou sistêmica, podendo estar associado com a piora da perfusão tecidual. Os sintomas podem se apresentar sendo gravemente agudos ou um sintoma único e específico. É de suma importância fazer a avaliação inicial do paciente para averiguar a conduta imediata a ser adotada (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2018).

A patologia pode ser dividida em três grupos:

ICA “de novo”: de instalação rápida e com aumento da resistência vascular sistêmica e redistribuição do fluxo pulmonar, sem mecanismo de adaptação prévio (GORENEK et al, 2020);

- ICA descompensada advinda de uma patologia já diagnosticada: 75% dos casos são advindos de IC crônica (BURGUEZ, 2017);
- IC avançada: refrataria ao tratamento e possui volume sistólico prejudicado (BURGUEZ, 2017).

A classificação do perfil hemodinâmico do paciente envolve a avaliação clínica para observar a congestão e a perfusão periférica, direcionando a terapêutica. A separação dos pacientes envolve: “congestos” ou “secos (não congestos)”, relacionados aos fluídos corporais no momento e, também, “quente (perfundidos)” e “frio (não perfundidos)” evidenciando a condição das extremidades, quantidade de

urina presente e pressão do pulso (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2018).

Os pacientes são divididos em (ALMEIDA; OLIVEIRA, 2018):

- A- Seco (não congesto) e quente (perfundido);
- B- Congesto e quente (perfundido);
- C- Congesto e frio (déficit na perfusão);
- D- Seco (menos fluidos) e frio (déficit na perfusão).

Além disso, importante ressaltar a diferença da insuficiência cardíaca de ventrículo direito, de ventrículo esquerdo ou mista em relação aos sintomas do paciente. A IC esquerda apresenta congestão pulmonar, causando dispneia, tosse e crepitações no exame físico da ausculta pulmonar. A IC direita engloba congestão sistêmica, provocando estase de jugular, edema de membros inferiores, ascite e hepatomegalia ao exame físico (ARRIGO et al, 2020).

Além disso, algumas anormalidades cardíacas em repouso são a taquicardia, taquipneia, aparecimento de terceira bulha (B3) e sopros (ARRIGO et al, 2020).

4.1 Critérios de Framingham

Para o diagnóstico da ICA, utilizando o critério de Framingham, é necessário que o paciente apresente um dos critérios maiores e um menor, ou um maior e dois menores, conforme quadro 1. Para a utilização dos critérios menores é necessária a ausência de qualquer condição que possa justificar a presença de um dos critérios.

Ademais, o diagnóstico diferencial da ICA é importante, sendo uma abordagem necessária devido os sintomas muito próximos entre algumas patologias. Dentre elas, é possível identificar (CAMPOS-ARJONA; GARCIA-PINILLA; TERESA-GALVÁN, 2019):

- 1- Síndrome coronariana aguda: angina e dispneia;
- 2- Asma e DPOC: tosse e dispneia;
- 3- Pneumonia e infecções pulmonares;
- 4- Tromboembolismo pulmonar (TEP) e hi-

- 5- Insuficiência Renal Aguda (IRA);
- 6- Descompensação de tireoide;
- 7- Anemia grave.

Quadro 1 – Critérios de Framingham para avaliação diagnóstica de ICA.

Critérios maiores	Critérios menores
Dispneia paroxística noturna	Edema de tornozelo bilateral
Turgência jugular a 45°	Tosse noturna
Refluxo hepatojugular	Dispneia aos mínimos esforços
Estertores pulmonares crepitantes	Derrame pleural
Cardiomegalia ao raio X de tórax	Taquicardia
Edema pulmonar agudo	
Galope de terceira bulha	

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

5. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E NÃO FARMACOLÓGICO

5.1 Suporte Respiratório

O suporte respiratório tem como alvos estabelecer a Saturação de Oxigênio (SatO₂) > 90% e a redução do trabalho respiratório, por meio da oxigenoterapia, suporte ventilatório não invasivo com pressão positiva ou suporte ventilatório invasivo com pressão positiva (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

- **Oxigenoterapia:** indicada em todos os pacientes com SatO₂ < 90%, com cateter nasal ou máscara, com oxigênio a 100% de 3 a 5 L/minuto. Em pacientes com DPOC recomenda-se 1 a 2 L/minuto para evitar a indução de hipercarpnia;
- **Suporte ventilatório não invasivo com pressão positiva:** indicado em todos os pacientes com SatO₂ < 90% com esforço respiratório ou desconforto respiratório que não apresentaram melhora com oxigenoterapia e pacientes com edema agudo de pulmão. Esse procedimento tem como principais objetivos a redução do trabalho e desconforto respiratório, e a hipóxia, com pouca atuação da redução da congestão pulmonar. Na necessidade de manutenção prolongada de ventilação não invasiva, deve-se avaliar a eficácia da intensidade da terapêutica de descongestão ou a presença de outros fatores agravantes não identificados, como infecção respiratória, tromboembolismo pulmonar ou broncoespasmo.
- **Suporte ventilatório invasivo:** indicado para pacientes que continuam sintomáticos e/ou hipoxêmicos após a utilização das medidas anteriores, quando há insuficiência respiratória aguda com choque

cardiogênico, na presença de desorientação ou caso exista alguma contraindicação ao suporte ventilatório não invasivo.

5.2 Terapêutica para a Correção de Distúrbios Clínicos e Hemodinâmicos

Para o diagnóstico e tratamento da IC aguda e crônica, algumas sociedades recomendam distinguir a redistribuição aguda de líquidos da verdadeira sobrecarga de volume em pacientes com congestão, pois os diuréticos são usados principalmente para aliviar o volume excessivo por congestão devido à sobrecarga excessiva de volume (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

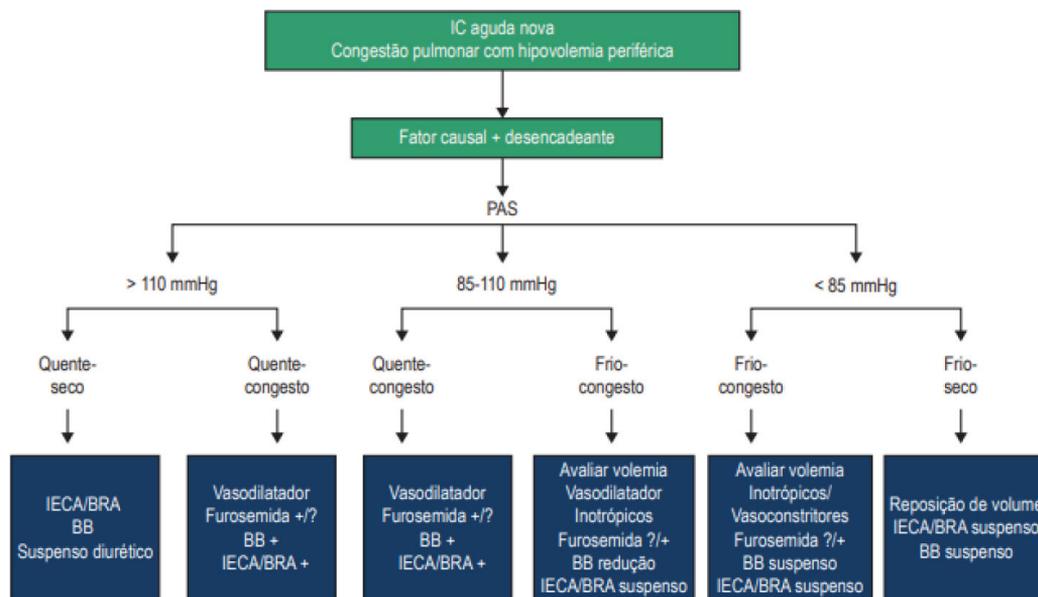
A terapia da ICA é estabelecida pela análise em conjunto das variáveis clínicas obtidas do fluxograma de diagnóstico admissional (figuras 1 e 2).

Podemos dividir os pacientes “quente-congesto” em (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020):

- **Vascular:** pressão sistólica elevada que vai se beneficiar com a utilização de vasodilatadores e diurético endovenoso.
- **Cardíaco:** pacientes com história de ICFER com piora progressiva ao longo do tempo, com ganho de peso, aumento de edema e dispneia aos esforços. Estes pacientes demonstram mais sobrecarga de volume do que redistribuição de volume (como observado no tipo vascular). A descongestão agressiva é mais indicada e também pode se beneficiar com vasodilatadores.

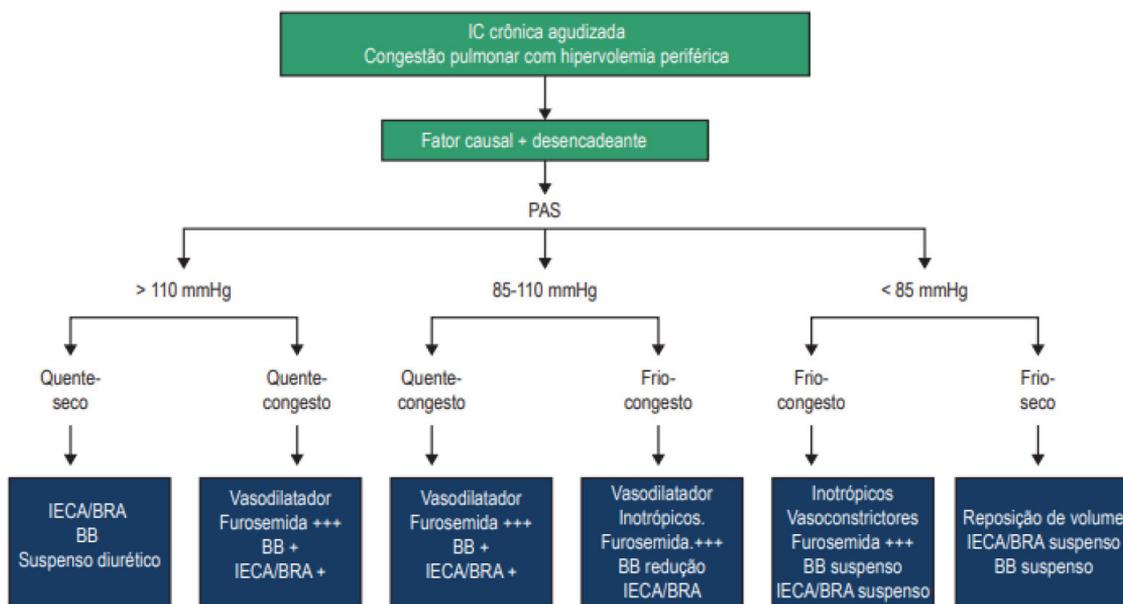
A maioria dos episódios de ICA é caracterizada pelo aumento dos sinais e sintomas de congestão com sobrecarga de volume. A terapia objetiva o alívio da congestão com diurético para atingir um estado de euvolemia. Porém, muitos pacientes recebem alta

Figura 1 - Fluxograma terapêutico da ICA nova.



Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

Figura 2 – Fluxograma terapêutico da insuficiência cardíaca (IC) crônica agudizada.



Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

com congestão clínica residual e a congestão clínica na alta é um forte preditor de pior resultado e readmissão, especialmente no cenário de piora da função renal (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

Os diuréticos de alça intravenosa (IV) são a base do tratamento para ICA. Devem ser administrados na mesma dose que a dose oral crônica do paciente ou com doses crescentes se o paciente não responder conforme demonstra o quadro 2 (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

A administração precoce de diurético na ICA está associada à menor mortalidade quando controlado para idade, pressão arterial, função renal e outros fatores de risco independentes. A furosemida deve ser administrada por via IV, na dose inicial de 20 a 40 mg, em bolos, em pacientes que não estavam em uso prévio, e naqueles com uso crônico, a dose deve ser, no mínimo, equivalente à de uso prévio. A posologia e os intervalos dos diuréticos devem alcançar os alvos clínicos de descongestão. São alvos clínicos com a terapêutica diurética de descongestão (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020):

1. Diurese (1 L nas primeiras 6 horas; 1,5 a 2,5 mL/kg/hora);
2. Ausência de ortopneia e esforço respiratório

em 24 horas;

3. Ausência de dispneia aos mínimos esforços em até 72 horas; SatO₂ > 90% em ar ambiente.
4. Frequência cardíaca < 100 ppm; frequência respiratória < 22 irpm; PAS 110 a 130 mmHg.

A resistência diurética, do ponto de vista qualitativo, é uma taxa insatisfatória de diurese/natriurese, apesar de um regime diurético adequado. Pode ser um grande obstáculo no manejo da ICA. As causas incluem dosagem diurética inadequada, edema intestinal que dificulta a absorção, doença renal crônica, hipotensão sistêmica e baixo fluxo sanguíneo renal (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020). O quadro 3 apresenta os fatores determinantes de resistência à ação diurética da furosemida.

Estratégias para superar a resistência diurética incluem a associação de um diurético tiazídico, como hidroclortiazida, com um diurético de alça, que pode aumentar a produção de urina. Inotrópicos positivos também podem ser usados para aumentar o fluxo sanguíneo renal e melhorar a diurese devido ao baixo débito cardíaco (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

Quadro 2 – Posologia e intervalo dos diuréticos.

Diuréticos	Via	Dose inicial (mg)	Intervalo (horas)	Dose máxima (mg)
Diuréticos de alça				
Furosemida	IV	20	4-4/6-6	240
Bumetanida	IV	0,5-2,0	6-6	10
Tiazídicos				
Hidroclorotiazida	VO	25	24-24/12-12	100
Clortalidona	VO	12,5	24-24/12-12	50
Indapamida	VO	2,5	24-24	5,0
Poupadores de potássio				
Espironolactona	VO	25	24-24/12-12	50
Amilorida	VO	2,5	24-24	20
Triantereno	VO	25	24-24	100

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

Quadro 3 - Fatores determinantes de resistência à ação diurética da furosemida.

Fatores de resistência a ação da furosemida	Medidas terapêuticas
Hiponatremia	Reposição sódio – solução hipertônica
Hipotensão arterial	Suspensão de vasodilatadores e betabloqueadores, uso de inotrópicos
Hipoalbuminemia	Reposição de albumina 1 hora antes
Uso crônico prévio de diuréticos	Associação com diuréticos tiazídicos e espironolactona
Baixo débito	Inotrópicos ou vasodilatadores
Hipovolemia relativa	Solução hipertônica
Insuficiência renal	Altas doses de diuréticos ou ultrafiltração ou diálise

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

Ao identificar pacientes com resistência natriurética em uma-duas horas, titulações diuréticas rápidas devem ser realizadas para superar a resistência diurética em comparação com as práticas tradicionais de monitoramento (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

5.3 Síndrome Cardiorrenal

Insuficiência renal e ICA acometem concomitantemente até 40% dos pacientes. Essa síndrome está relacionada a um pior prognóstico intra-hospitalar, determinada por pressão venosa central, associada ou não a baixo fluxo, ou a hipotensão arterial e inflamação. Na ausência de resposta adequada aos diuréticos, os pacientes necessitam de métodos alternativos para remoção de fluido e redução de escórias nitrogenadas (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

Dentre os métodos alternativos que podem ser utilizados nestes pacientes refratários ao tratamento clínico, destacam-se a ultrafiltração e a diálise (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020):

- Ultrafiltração venovenosa: envolve a remoção do excesso de fluidos, por meio de membrana semipermeável, com um gradiente de pressão transmembrana. Necessita ser ajustada de acordo com a necessidade individual de retirada de cada paciente, pois, de forma padronizada,

pode induzir a piora da função renal, sem benefícios clínicos;

- Hemodiálise: indicada na presença de distúrbios metabólicos além da hipervolemia e/ou nos pacientes que desenvolvem insuficiência renal aguda ou agudização da insuficiência renal crônica.

5.4 Vasodilatadores

Os vasodilatadores estão indicados nos pacientes com perfil hemodinâmico “quente-congesto”, na ausência de hipotensão arterial ou choque cardiogênico, hipovolemia ou comorbidades como sepse (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

Nitroglicerina e nitroprussiato, exemplos de vasodilatadores intravenosos, são indicados em pacientes que apresentam ICA e edema pulmonar sem hipotensão significativa, porém faltam evidências de que esses agentes melhorem os resultados. Os quadros 4 e 5 abordam a posologia e o ajuste desses medicamentos e seus efeitos hemodinâmicos (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

A serelaxina, uma forma recombinante de relaxina-2 humana, melhorou a dispneia em comparação com o placebo, mas não afetou a morte cardiovascular ou a readmissão hospitalar aos 60 dias (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

O ularitide, uma forma sintética de urodilantina,

Quadro 4 – Vasodilatadores intravenosos: posologia e ajustes na ICA.

Vasodilatador	Posologia	Ajuste
Nitroglicerina	Início: 10-20 µg/minuto Máximo: 200 µg/minuto	A cada 15 minutos Aumento: 10-20 µg/minuto
Nitroprussiato de sódio	Início: 0,3 µg/kg/minuto Máximo: 5 µg/kg/minuto	A cada 15 minutos Aumento: 0,3-0,5 µg/kg/minuto

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

Quadro 5 – Efeitos hemodinâmicos dos vasodilatadores intravenosos

Vasodilatador	DC	PCP	PA	FC	Ação arterial - venosa
Nitroglicerina	↑	↓↓↓	↓↓	↑	6 vezes mais venosa que arterial
Nitroprussiato de sódio	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↑	Mesma atuação

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

foi avaliado pelo *Trial of Ularitide Efficacy and Safety in Acute Heart Failure (TRUE-AHF)* em 2157 pacientes com ICA. Apesar de maiores reduções precoces da pressão arterial e dos níveis de BNP, não reduziu a mortalidade cardiovascular a longo prazo ou por todas as causas (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

5.5 Inotrópicos/Vasoconstritores

Agentes inotrópicos ou vasoconstritores são indicados para os pacientes com hipotensão arterial sintomática, baixo débito cardíaco com disfunção orgânica ou no choque cardiogênico, pois têm como objetivos a melhora do débito cardíaco, a manutenção da pressão de perfusão e o fluxo adequado para os órgãos (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

A dobutamina é o agente inotrópico mais usado. Melhora a hemodinâmica com aumento do débito cardíaco dose-dependente sem causar hipotensão arterial. Em pacientes em uso de betabloqueadores, apresenta como fatores limitantes seu potencial arritmogênico e a redução de sua ação com o uso prolongado. Em pacientes com choque cardiogênico pode ser associada à noradrenalina

(COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

A milrinona, que possui propriedades inodiladoras, promove aumento do débito cardíaco e queda da resistência vascular pulmonar e sistêmica, sem aumentar o consumo miocárdico de oxigênio. Pode ser utilizada em pacientes em uso prévio de betabloqueadores, mas possui potencial arritmogênico, principalmente em pacientes isquêmicos (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

A levosimendana possui efeito inotrópico positivo associado com vasodilatação arterial e vascular pulmonar. Pode ser utilizada em pacientes em uso de betabloqueadores, porém, seu efeito hipotensor e arritmogênico são fatores limitantes, não demonstrando superioridade quando comparada com a dobutamina em desfechos de mortalidade. Apresenta, ainda, particularidade farmacológica, de infusão única de 24 horas, com ações hemodinâmicas prolongadas de até duas semanas (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

A noradrenalina está indicada em pacientes com importante hipotensão arterial ou choque cardiogênico, ou na presença de inflamação sistêmica associada ao quadro de ICA. Além de au-

mentar o débito cardíaco, tem importante ação vasoconstritora, para sustentação da pressão arterial, na modulação da vasoplegia arterial e venosa, e na redistribuição do fluxo (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Medicamentos inotrópicos são frequentemente usados em pacientes com aumento do VE e FEVE reduzida, no entanto, o uso prolongado desses medicamentos não é recomendado, pois aumentam a demanda de oxigênio no miocárdio e induzem a carga de cálcio no miocárdio, resultando em arritmia, isquemia miocárdica e/ou lesão miocárdica, podendo aumentar a mortalidade (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

O Registro *Acutely Decompensated Heart Failure National Registry* (ADHERE) mostrou maior mortalidade hospitalar em pacientes que receberam inotrópicos do que naqueles que receberam vasodilatadores, mesmo após a correção da pressão arterial. Assim, a indicação e o período de administração de medicamentos inotrópicos devem ser determinados com cuidado (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

As diretrizes recomendam o uso de inotrópicos positivos para pacientes com ICA e evidência de hipoperfusão de órgão terminal. Os inotrópicos recomendados, exceto a levosimendana, agem sobre os receptores adrenérgicos e, portanto, re-

sultam em efeitos adversos limitantes da dose, incluindo arritmias atriais e ventriculares. A levosimendana, um sensibilizador de cálcio, é um inotrópico com efeitos vasodilatadores (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

O quadro 6 apresenta a posologia dos inotrópicos e vasoconstritores.

O omecamtiv mecarbil (OM), um ativador da miosina cardíaca, aumentou o interesse devido ao seu mecanismo inotrópico alternativo, com menor probabilidade de causar esses efeitos colaterais. No estudo *Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure* (ATOMIC-AHF), a OM foi bem tolerada, mas não melhorou o objetivo primário do alívio da dispneia em comparação com o placebo (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

5.6 Desmame de Agentes Endovenosos

As drogas endovenosas (vasodilatadores e inotrópicos) são recomendadas na fase inicial mais precoce do tratamento de ICA, quando se espera alcançar a estabilidade hemodinâmica e controle da dispneia (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Após atingir a estabilidade hemodinâmica, as drogas endovenosas devem ser retiradas de forma gradual (desmame) e serem substituídas por vaso-

Quadro 6 – Posologia dos inotrópicos e vasoconstritores.

Inotrópico	Posologia	Dose máxima
Dobutamina	2,5 µg/kg/minuto Avaliar ajuste a cada 10 minutos Efeito hemodinâmico em até 2 horas	10-20 µg/kg/minuto
Milrinone	Inicial: 0,375 µg/kg/minuto Ajuste a cada 4 horas	0,75 µg/kg/minuto 0,5 µg/kg/minuto na presença de IRA
Levosimendana	Inicial: 0,05 µg/kg/minuto Ajuste a cada 4 horas de 0,05 µg/kg/minuto Infusão por 24 horas	0,2 µg/kg/minuto
Noradrenalina	Inicial: 0,1-0,2 µg/kg/minuto Ajuste a cada 15 minutos	1,0 µg/kg/minuto

Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

dilatadores orais, de forma a garantir a manutenção dos efeitos hemodinâmicos sem que ocorra o “rebote” e piora da congestão e queda do débito cardíaco (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Dessa forma, para o desmame da nitroglicerina, introduz-se doses crescentes de nitrato. Para o desmame do nitroprussiato de sódio, combina-se hidralazina com nitrato em pacientes com disfunção renal ou hiperpotassemia, ou IECA. Como não há agentes inotrópicos orais disponíveis, o desmame é realizado com o uso de vasodilatadores orais: doses crescentes de IECA e/ou hidralazina com nitrato são estratégias que auxiliam a retirada da dobutamina com manutenção do débito cardíaco e volume sistólico (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

A falta de ensaios clínicos randomizados complica a tomada de decisão clínica para avaliação do início versus continuação versus descontinuação de medicamentos que agem na inativação do SRAA na ICA. No entanto, vários estudos demonstraram que o início precoce da inibição do SRAA está associado a uma sobrevida livre de eventos significativamente maior em um ano (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

Percebeu-se uma redução significativa nas taxas de readmissão e mortalidade em 30 dias e 12 meses com a prescrição dos inibidores do SRAA na alta hospitalar, enquanto o oposto é verdadeiro com a descontinuação dos inibidores do SRAA. Além disso, a falta de uso dos inibidores do SRAA é um preditor independente de aumento da mortalidade hospitalar (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

Portanto, em pacientes com ICFer, deve-se manter o tratamento na ausência de instabilidade hemodinâmica ou outras contra-indicações. A descontinuação prematura com base no risco antecipado de complicações hemodinâmicas e renais pode fazer com que a população com IC perca as vantagens da inativação do SRAA. A azotemia isolada na ausência de deterioração hemo-

dinâmica ou hipercalemia grave não parece ser um gatilho apropriado para a retirada da inibição do SRAA (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

Os betabloqueadores poderiam ser iniciados com segurança entre pacientes com ICA, logo após a estabilização inicial, ou pelo menos antes da alta hospitalar. Em relação aos pacientes em terapia crônica com betabloqueador, na ausência de choque cardiogênico, é mais seguro não interromper a terapia (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

Assim, não há uma resposta clara para quando suspender os betabloqueadores, a menos que o paciente tenha piora aguda após o início ou aumento da dose com betabloqueadores. Entre os pacientes com ICFer que foram hospitalizados por ICA, o início da terapia com sacubitril/valsartana levou a uma maior redução na concentração de NT-proBNP do que a terapia com enalapril. As taxas de piora da função renal, hipercalemia, hipotensão sintomática e angioedema não diferiram significativamente entre os dois grupos, sugerindo que o início do sacubitril/valsartana pode ser uma opção a ser considerada na ICA (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020).

5.7 Recomendações para Medicamentos Orais e Anticoagulação na ICA

Os medicamentos orais podem ser mantidos ou iniciados nos pacientes com ICA que apresentem estabilidade hemodinâmica, sem necessidade de terapia intravenosa. Os pacientes com modelo clínico hemodinâmico quente-congesto com pressão arterial normal ou hipertensos são os mais comumente indicados para a manutenção ou o início dos medicamentos orais, que podem estar associados à furosemida intravenosa (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Os vasodilatadores e betabloqueadores, devido ao seu potencial de induzir a hipotensão arterial ou a disfunção renal, devem ser iniciados com cautela,

pela condição hiperadrenérgica e hiperreninêmica em que estes pacientes usualmente se encontram pela ICA e pela retração de volemia por conta do uso de diuréticos (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Também estão definidas as recomendações para uso de anticoagulantes na ICA (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018):

- Uso de anticoagulação plena com heparina de baixo peso molecular ou não fracionada em pacientes com IC aguda, na presença de fibrilação atrial, trombo intracavitário ou prótese valvular mecânica, com ou sem disfunção ventricular;
- Uso de anticoagulação plena com heparina de baixo peso molecular ou não fracionada, associada com antiagregantes plaquetários em pacientes com IC aguda com síndrome coronária aguda;
- Uso de anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou não fracionada em pacientes com cardiomiopatia periparto ou miocárdio não compactado com disfunção ventricular importante;
- Profilaxia de trombose venosa profunda, com heparina não fracionada em baixas doses ou heparina de baixo peso molecular, na ausência de anticoagulação plena;
- Em pacientes com disfunção renal (*clearance* de creatinina < 30 mL/minuto), evitar o uso de heparina de baixo peso molecular, e utilizar preferencialmente heparina não fracionada.

5.8 Choque Cardiogênico

O manejo do paciente em choque cardíaco visa garantir a perfusão tecidual, minimizar a lesão miocárdica, potencializar as chances de recuperação da função cardíaca e/ou viabilizar a ponte para terapias definitivas em caso de irreversibilidade da disfunção miocárdica. O atendimento inicial deve

ser imediato (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

O uso de drogas vasoativas é a forma mais rápida e imediata de instituir suporte circulatório. O efeito inotrópico ajuda a contrabalançar a queda do débito cardíaco por aumento da pós-carga. No entanto, doses elevadas estão associadas a piores desfechos, tanto pelo cenário hemodinâmico deletério, como pelo efeito direto de aumento da demanda miocárdica de oxigênio. Existem poucas evidências comparando vasopressores em pacientes com choque de qualquer etiologia, e as decisões de uso devem ser baseadas em experiência clínica e perfil hemodinâmico. Preconiza-se a utilização das menores doses possíveis, pelo menor tempo possível. A tendência contemporânea é, particularmente no choque cardiogênico, combinar diferentes agentes em menores doses e evitar doses extremas, para prevenir vasoconstrição isquêmica (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

O escalonamento rápido de vasopressores catecolaminérgicos (por exemplo, aumento de noradrenalina superior a 0,2 µg/kg/minuto em duas horas) sem melhora do quadro de hipotensão pode indicar ciclo vicioso de toxicidade e resistência. Algoritmos de escalonamento de doses de inotrópicos e vasopressores possuem impacto prognóstico e, talvez, possam auxiliar nas decisões terapêuticas (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

5.9 Doença Arterial Coronariana e Síndrome Coronária Aguda

Além do uso de drogas vasoativas, diversos tipos de dispositivos de assistência ventricular mecânica vêm sendo utilizados, com o objetivo de garantir melhor suporte hemodinâmico, como ponte para recuperação, transplante ou terapia de destino, em pacientes com disfunções ventriculares permanentes (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

6. PLANEJAMENTO DE ALTA E TRANSIÇÃO DO CUIDADO

O planejamento de alta e a transição de cuidados devem iniciar muito antes do momento da alta propriamente dita. É importante aproveitar o tempo em que o paciente está internado para realizar intervenções clínicas e multidisciplinares, garantindo, além da compensação da doença, a identificação e a correção de fatores de risco para readmissão. Além disso, deve-se apresentar os pré-requisitos multidisciplinares fundamentais para prevenir novas hospitalizações, como educação do paciente, orientações sobre atividade física, dieta, autocuidado e aderência e na alta fazer o agendamento de retorno e o plano de seguimento ambulatorial (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

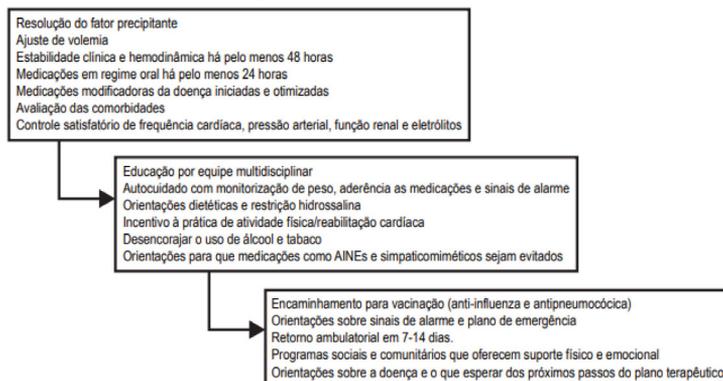
6.1 Período Vulnerável

Refere-se ao período de pós-alta imediato e foi relacionado a taxas de readmissão por IC de até 30% associadas à mortalidade de 10%, principalmente nos pacientes de regiões de baixa renda e com alta desigualdade de renda e naqueles que não receberam os cuidados pós-alta e a prescrição do tratamento

guiado por diretrizes (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

O maior risco diário de readmissão gira em torno do terceiro dia após a alta, com gradativa queda de até 50% após o 38º dia. Durante a hospitalização, os pacientes apresentam melhora sintomática após a redução das pressões de enchimento. Entretanto, outras anormalidades hemodinâmicas e anatômicas podem estar presentes, perpetuando um padrão de congestão subclínica pouco reconhecido na alta, como dilatação ventricular importante, regurgitação mitral funcional severa, arritmia silenciosa e isquemia ventricular subendocárdica, além de danos renais e hepáticos agudos. As seguintes recomendações devem ser feitas: reavaliação clínica preferencialmente entre sete a 14 dias após a alta, educação em autocuidados e monitorização de congestão sistêmica e programas de acompanhamento frequente, multidisciplinar com associação de estratégias para educação contínua, monitorização de sintomas de congestão e intervenção precoce para prevenção de hospitalizações (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Figura 3 - Modelo de sistematização de cuidados na alta hospitalar em três etapas.



Fonte: COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018.

7. SITUAÇÕES ESPECIAIS

7.1 Edema Agudo de Pulmão

Os pacientes com edema agudo de pulmão apresentam dois modelos distintos de distribuição volêmica, a IC aguda nova e a IC crônica agudizada (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Na IC aguda nova há congestão pulmonar sem hipervolemia periférica (IC de novo). O tratamento tem como objetivo redistribuir o volume da circulação pulmonar para a circulação periférica. Esta melhora da distribuição de volume é feita por ação de vasodilatadores, com uso judicioso de diuréticos e suporte ventilatório com pressão positiva não invasiva de baixa pressão, para reduzir o trabalho respiratório e a hipoxemia, que podem reduzir as taxas de intubação e de mortalidade (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

O uso de ventilação não invasiva é recomendado em pacientes com congestão pulmonar associada a desconforto respiratório e/ou hipoxemia (frequência respiratória > 25 incursões/minuto e SatO₂ < 90%). É recomendável ter-se cautela com pacientes hipotensos (pressão positiva pode reduzir a pressão arterial) e em pacientes após IAM, os quais podem ter pior evolução (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Os opioides aliviam ansiedade e dispneia, mas o uso rotineiro não é recomendado, devido a riscos de efeitos adversos, como náusea, hipotensão, bradicardia e depressão respiratória, além de controvérsias a respeito de maior risco de mortalidade com seu uso (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

7.2 Miocardite - Miocardite da Doença de Chagas

O diagnóstico de miocardite ainda constitui desafio na atualidade, entre outras razões, pela heterogeneidade da apresentação clínica, variando desde formas subclínicas e/ou sintomas inespecíficos, até a forma fulminante de IC, com grave comprometimento hemodinâmico (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

Os casos em fase aguda, independente da via de transmissão, têm indicação de tratamento anti-parasitário imediato e seguimento em longo prazo, para fins de identificação de cura sorológica (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

O benznidazol é a droga recomendada, na dose de 5 mg/kg/dia por 60 dias, sendo disponibilizada pelo Ministério da Saúde e obtida via Secretaria Estadual de Saúde. Seu efeito colateral mais importante é a dermatite do tipo urticariforme, que ocorre em cerca de 30% a 60% dos pacientes, já no final da primeira semana de tratamento, apresentando boa resposta terapêutica com o uso de anti-histamínicos ou pequenas doses de corticosteroides. Poucos são os casos que se acompanham de febre e adenomegalia, onde a medicação deve ser suspensa. Outros efeitos adversos incluem polineuropatia (mais tardia), com dor e/ou formigamento nos membros inferiores, anorexia, leucopenia significativa e agranulocitose, que são raras, e, quando presentes, determinam a interrupção do tratamento. Este fármaco tripanossomicida está contraindicado em gestantes e em pacientes com insuficiência renal ou hepática (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

7.3 Sepses

A definição de sepse foi recentemente revista pelo terceiro consenso internacional para sepse e choque séptico (SEPSIS-3), sendo definida como disfunção orgânica ameaçadora à vida, causada por resposta desregulada do hospedeiro à infecção. Aproximadamente metade dos pacientes com choque séptico manifesta disfunção cardíaca, conhecida como disfunção miocárdica da sepse (DMIS), que, por sua vez, aumenta a mortalidade em pacientes com sepse. O perfil de DMIS pode acometer tanto o ventrículo esquerdo como direito, podendo ou não ser reversível (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

- Cateter de artéria pulmonar: pode ser utilizado como ferramenta de monitorização contínua, visando adequar as medidas terapêuticas aos parâmetros obtidos pelo método (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).
- Métodos de monitorização hemodinâmica minimamente invasivos: úteis na avaliação e no acompanhamento da função cardíaca e volemia dos pacientes, além de poderem fornecer dados contínuos de perfusão tecidual (saturação venosa central de oxigênio – SVcO₂) (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).
- Manejo da disfunção cardíaca na sepse: o objetivo inicial do tratamento da sepse/choque séptico é restaurar adequada perfusão tecidual. É consenso buscar alcançar, nas primeiras 6 horas de tratamento, pressão arterial média > 65 mmHg, pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg, débito urinário maior de 0,5 mL/kg/hora e SVcO₂ de 65 a 70%. Para alcançar esses objetivos, uma série de medidas devem

ser tomadas, especialmente no tripé reposição volêmica vasopressores-inotrópicos (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

- Reposição volêmica: primeira estratégia terapêutica para estabilização do paciente com sepse. Diretrizes de sepse recomendam cristalóide como fluido inicial na imensa maioria dos casos. A reposição volêmica, embora importante, deve ser feita com parcimônia no contexto de sepse com disfunção ventricular. Neste cenário, parece ainda mais importante alcançar o ajuste hemodinâmico com utilização mais precoce de inotrópico/aminas vasoativas e redobrar o cuidado com o excesso de administração de fluidos (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).
- Diuréticos: na fase de estabilização e desescalamento, o diurético deve ser usado, utilizando parâmetros dinâmicos de responsividade aos fluidos, para titular a administração de fluidos e diuréticos em cada fase de tratamento. É fundamental que, em cada serviço, sejam utilizadas as ferramentas disponíveis para este ajuste (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).
- Betabloqueadores: recentemente, o uso de esmolol para controle da frequência cardíaca (80 a 94 bpm) foi associado à redução significativa na mortalidade de 28 dias em pacientes com choque séptico. Os agentes beta1-específicos (como esmolol) estão associados com redução na citocinas inflamatórias e podem conferir benefícios adicionais (diminuição da hipercoagulabilidade e redução na liberação de outros mediadores inflamatórios) nos pacientes com cardiomiopatia induzida pela sepse (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

- Vasoconstritores e inotrópicos: a noradrenalina é o vasopressor de escolha na maioria dos casos. Vasoconstritores não catecolaminérgicos (a vasopressina, por exemplo) têm sido usados em associação à noradrenalina, permitindo que as doses de noradrenalina sejam menores. Inotrópicos estão quase sempre indicados no caso de DMIS e, frequentemente, em associação aos vasopressores. Dobutamina

é o fármaco mais utilizado no nosso meio. Levosimendana está associada com propriedades imunomodulatórias, antiapoptótica e antioxidante, além do aumento no número e na função das mitocôndrias no choque séptico, embora ainda não existem estudos conclusivos para avaliar sua eficácia na DMIS (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

REFERÊNCIAS

ALMO, A. et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *European Journal of Preventive Cardiology*, vol. 27, no. 5, p. 494-510, 14 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2047487319870344>. Acesso em: 26 jul. 2022.

ALMEIDA, D. R.; OLIVIERA, R. R. R. Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) – decisão terapêutica: inotrópicos ou vasodilatadores. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, vol. 28, no. 4, p. 434-439, 15 Dec. 2018. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/970628/06_revistasocesp_v28_04.pdf. Acesso em: 2 ago. 2022.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos Genéricos**. 21 set. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/genericos#:~:text=O%20medicamento%20gen%C3%A9rico%20%C3%A9%20aquele,de%20refer%C3%Aancia%20e%20podendo%2C%20com>. Acesso em: 19 out. 2022.

ARRIGO, M. et al. Acute heart failure. *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 6, no. 1, 5 mar. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0151-7>. Acesso em: 2 ago. 2022.

BOORSMA, E. M. et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Cardiology*, vol. 17, no. 10, p. 641-655, 15 maio 2020.

BRAHMBHATT, D. H.; COWIE, M. R. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine*, vol. 46, no. 10, p. 587-593, out. 2018. Disponível em: <https://daneshyari.com/article-preview/11018234.pdf>. Acesso em: 17 out. 2022.

BRASIL. Subchefia para assuntos jurídicos da Casa Civil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 11 fev. 1999, seção 1, p.1. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm. Acesso em: 19 out. 2022.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 742, de 10 de agosto de 2022. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 ago. 2022, seção 1, p. 103. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-742-de-10-de-agosto-de-2022-422906039>. Acesso em: 19 out. 2022.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 1170, de 19 de abril de 2006. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 abr. 2006, seção 1, p. 102. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RE_1170_2006.pdf/153aa760-5abc-4325-8ec5-95e6b43b35ad?version=1.0. Acesso em: 19 out. 2022.

BURGUEZ, S. Insuficiencia cardíaca aguda. Revista Uruguaya de Cardiología, vol. 32, no. 3, dez. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v32n3/1688-0420-ruc-32-03-370.pdf>. Acesso em: 7 out. 2022.

CAMPOS-ARJONA, R.; GARCÍA-PINILLA, J. M.; DE TERESA-GALVÁN, E. Insuficiencia cardíaca aguda. Medicine. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, vol. 12, no. 89, p. 5237-5244, nov. 2019.

CAMUZI, R. C. Adesão de pacientes com insuficiência cardíaca à farmacoterapia: as experiências de dois centros clínicos especializados. Tese de doutorado. Programa de Pós-graduação em ciências aplicadas a produtos para saúde. Universidade Federal Fluminense, 2021. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/5478>. Acesso em: 21 nov. 2022.

CAMUZI, R. C.; CARVALHO, J.Q.M.; PEIXOTO, R.T.; FREITAS, E.L.; MESQUITA, E.T.; CASTILHO, S.R. Guia de abordagem para orientação ao paciente para adesão à farmacoterapia na insuficiência cardíaca. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22899/20198>. Acesso em: 04 nov. 2022.

COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2018, v. 111, n.3, pp. 436-539. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/abc/a/XkVKFb4838qXrXSYbmCYM3K/?lang=pt>>. ISSN 1678-4170. Acesso em: 26 jul. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade contextualização e arcabouço conceitual**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf. Acesso em: 04 nov. 2022.

CRUMP, C. et al. Association of Preterm Birth With Long-term Risk of Heart Failure Into Adulthood. JAMA Pediatrics, 5 abr. 2021.

GEVAERT, A. B. et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review of Cardiac and Noncardiac Pathophysiology. Frontiers in Physiology, vol. 10, 29 mai. 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00638/full>. Acesso em: 26 jul. 2022.

GIANNITSI, S. et al. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. JRSM Cardiovascular Disease, vol. 8, p. 204800401984304, jan. 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/2048004019843047>. Acesso em: 26 jul. 2022.

GORENEK (CHAIR), B. et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: A position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care,

vol. 9, no. 4, p. 348-357, 24 jan. 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/9/4/348/5950241>. Acesso em: 2 ago. 2022.

HEIDENREICH, P. A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, Abr. 2022. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109721083959?token=5B74D6510E9B2D2B-DC13E439D6F267BFCA0AE51CFBE6468DCB87354B2AAE716A4BE76BBABB248359DD-CF78CA54F84701&originRegion=us-east-1&originCreation=20221017173421>. Acesso em: 26 jul. 2022.

KASPER, D. L. et al. *Medicina Interna de Harrison*. 19. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. v. 2, cap. 279, p. 6258 - 6278. ISBN 978-85-8055-584-4.

LIU, J. X.; UPPAL, S.; PATEL, V. Management of Acute Hypertensive Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, vol. 15, no. 4, p. 565-574, out. 2019.

MANN, D. L. et al. Braunwald. *Tratado de Doenças de Doenças Cardiovasculares*. 10. ed. Rio de Janeiro / RJ: Elsevier, 2018. v. 2, cap. 22, p. 1174 - 1222. ISBN 978-85-352-8317-4.

MARCONDES-BRAGA F. G.; MOURA, L. A. Z.; ISSA, V. S.; VIEIRA, J. L.; ROHDE, L. E.; SIMÕES, M. V. et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz de Insuficiência Cardíaca – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(6):1174-1212. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/JFxSh5b-VmzSnvxYMsF3P5kd/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 30 set. 2022.

MCDONAGH, T. A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, vol. 24, no. 1, p. 4-131, jan. 2022.

MURPHY, S. P.; IBRAHIM, N. E.; JANUZZI, J. L. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*, vol. 324, no. 5, p. 488, 4 ago. 2020.

NICOLAU, J. C. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 117, no. 1, p. 181-264, jul. 2021. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-117-01-0181/0066-782X-abc-117-01-0181.pdf. Acessado em: 2 ago. 2022.

NORMAND, C. et al. Beyond pharmacological treatment: an insight into therapies that target specific aspects of heart failure pathophysiology. *The Lancet*, vol. 393, no. 10175, p. 1045-1055, mar. 2019.

PARCHA, V. et al. Association of Transthyretin Val122Ile Variant With Incident Heart Failure Among Black Individuals. *JAMA*, vol. 327, no. 14, p. 1368, 12 abr. 2022.

RAMANI, S.; WEBER, B. N. Detecting the gallop: the third heart sound and its significance. *Medical Journal of Australia*, vol. 206, no. 5, p. 198-199, mar. 2017.

RAMOS, L.M.C.S. **Protocolo de acompanhamento farmacoterapêutico para pacientes com insuficiência cardíaca**. João Pessoa, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/22844/1/LMCSR16122021.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2022.

ROSSI NETO, J. M.; CASADEI, C.; FINGER, M. A. Insuficiência Cardíaca Aguda. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, vol. 30, no. 2, p. 47-57, 10 abr. 2020. Disponível em: <https://socesp.org.br/revista/edicao-atual/insuficiencia-cardiaca-aguda/108/761/>. Acesso em: 2 ago. 2022

SCHWINGER, R. H. G. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, vol. 11, no. 1, p. 263-276, fev. 2021. Disponível em: <https://cdt.amegroups.com/article/view/46185/pdf>. Acesso em: 26 jul. 2022.

SCOLARI, F. L. et al. Insuficiência cardíaca - fisiopatologia atual e implicações terapêuticas. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, vol. 28, no. 1, p. 33-41, 15 mar. 2018.

TROMP, J. et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 72, no. 10, p. 1081-1090, set. 2018. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109718354706?token=11C243A79CF19542C6B4712CF8F6CB07BCAC2AE05CA9B475A852AE5DCD513EA77A5A1428587BD24A4B292F2828AA08FC&originRegion=us-east-1&originCreation=20221017174103>. Acesso em: 26 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Failure to take prescribed medicine for chronic diseases is a massive, world-wide problem**: Patients fail to receive needed support. 01 jul. 2003. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/01-07-2003-failure-to-take-prescribed-medicine-for-chronic-diseases-is-a-massive-world-wide-problem>. Acesso em: 04 nov. 2022.

YU, D. S. et al. Effectiveness and Cost-effectiveness of an Empowerment-Based Self-care Education Program on Health Outcomes Among Patients With Heart Failure. *JAMA Network Open*, vol. 5, no. 4, p. e225982, 5 abr. 2022. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2790702>. Acesso em: 26 jul. 2022.



APÊNDICE 1

TABELA DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

AMILORIDA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none">Via oral, com alimentos ou nas refeições para evitar o desconforto gastrointestinal.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none">Interfere na reabsorção de sódio nos túbulos distal e coletor cortical, e no duto coletor, reduzindo subsequentemente a excreção de potássio e hidrogênio, acarretando fraca atividade natriurética, diurética e anti-hipertensiva; aumenta a perda de sódio e a retenção de potássio, reduz a excreção de cálcio e a perda de magnésio.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none">Início da ação: 2 horas;Duração: 24 horas;Absorção: aproximadamente 15 a 25%;Distribuição: Vd: 350-380 L;Ligação a proteínas: 23%;Metabolismo: não há metabólitos ativos;Meia-vida de eliminação:<ul style="list-style-type: none">Função renal normal: 6-9 horas;Nefropatia em estágio final: 8-144 horas.Tempo para atingir o pico, soro: 6-10 horas;Excreção: urina e fezes (porções iguais da droga inalterada).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none">Hipersensibilidade à amilorida ou a qualquer componente da formulação;Presença de níveis séricos elevados de potássio (maior que 5,5 mEq/L); quando o paciente estiver utilizando outros agentes poupadores de potássio (p. ex., espironolactona, triantereno) ou suplementação de potássio (medicamentos, substitutos do sal contendo potássio, dieta rica em potássio);Anúria;Insuficiência renal aguda ou crônica ou evidências de nefropatia diabética;Pacientes com evidências de comprometimento renal ou diabetes <i>mellitus</i> não devem utilizar este medicamento sem monitorização atenta e frequente dos eletrólitos séricos e da função renal.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none">1 a 10%:<ul style="list-style-type: none">Endócrinas e metabólicas: hipercalemia (até 10%; risco reduzido em pacientes utilizando diuréticos poupadores de potássio), acidose metabólica hiperclorêmica, desidratação,

	<p>ginecomastia, hiponatremia;</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Gastrintestinais: alterações do apetite, constipação, diarreia, dor abdominal, dor decorrente de flatulência, náusea, vômito; ◦ Geniturinárias: impotência; ◦ Neuromusculares e esqueléticas: câimbras musculares, fraqueza. <ul style="list-style-type: none"> • Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais): alopecia, arritmia, aumento da pressão intraocular, dispneia, disúria, dor torácica, espasmos vesicais, hipotensão ortostática, icterícia, palpitação, poliúria, sangramento gastrointestinal.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ocorrer hipercalemia; • Utilizar com cautela em pacientes com comprometimento renal, diabetes <i>mellitus</i>, idosos e gravemente doentes. Suspender 3 dias antes do teste de tolerância à glicose; • Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados em intervalos frequentes, especialmente quando as doses são alteradas ou em qualquer doença que possa causar disfunção renal; • Quantidades excessivas podem levar à diurese profunda com perda fluida e eletrolítica. São necessárias supervisão médica atenta e avaliação da dose; • Na cirrose, evitar desequilíbrios eletrolíticos e ácido-básicos que possam levar à encefalopatia hepática; • Utilizar com cuidado em pacientes com risco de acidose metabólica ou respiratória (p. ex. doença cardiopulmonar e diabetes <i>mellitus</i> não controlada).
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • B

AMIODARONA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral: durante ou após as refeições; • Via endovenosa.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Agente antiarrítmico classe III que inibe a estimulação adrenérgica (propriedades alfa e betabloqueadoras), afeta canais de sódio, potássio e cálcio, prolonga o potencial de ação e o período refratário no tecido miocárdico; diminui a condução atrioventricular e a função do nodo sinusal.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Oral: 2 dias a 3 semanas; ◦ Endovenosa: pode ser mais rápido. • Efeito máximo: 1 semana a 5 meses; • Duração após suspensão da terapia: 7-50 dias. Nota: o início médio do efeito e da duração após a suspensão pode ser mais curto em

	<p>crianças que em adultos;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distribuição: Vd: 66 L/kg (faixa: 18-148 L/kg); atravessa a placenta; presente no leite materno em concentrações superiores às concentrações do plasma materno; • Ligação a proteínas: 96%; • Metabolismo: hepático, por meio das CYP2C8 e 3A4 em metabólito ativo, a N-desetilamiodarona; possível recirculação enteroepática; • Biodisponibilidade: oral: aproximadamente 50%; • Meia-vida de eliminação: Terminal: 40-55 dias (faixa: 26-107 dias); mais curta em crianças que em adultos; • Excreção: fezes; urina (menor que 1%, como droga inalterada).
<p>Contraindicações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à amiodarona, ao iodeto ou a qualquer componente da formulação; • Disfunção grave do nodo sinusal; • Bloqueio cardíaco de segundo e terceiro grau (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionando); • Bradicardia causando síncope (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionando); • Gravidez.
<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: hipotensão arterial (endovenosa 16%, refratária em casos raros); • Dermatológicas: fotossensibilidade (10 a 75%); • Endócrinas e metabólicas: hipotireoidismo (1 a 22%); • Gastrointestinais: náusea, vômito, anorexia e constipação (10 a 33%); • Hepáticas: níveis de TGO/TGP 2 vezes maior que o normal (1 a 50%); • Oculares: microdepósitos corneanos (maior que 90%; causa distúrbio visual menor que 10%); • SNC (3 a 40%): cefaleia, comprometimento da memória, distúrbios do sono, fadiga, insônia, má coordenação, mal-estar, marcha anormal ou ataxia, movimentos involuntários, neuropatia periférica, tontura, tremor; • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: bloqueio atrioventricular (5%), bradicardia (3 a 5%), ICC (3%), distúrbios de condução, disfunção do nodo sinusal (1 a 3%), arritmia cardíaca, rubor, edema; são efeitos adicionais associados à administração endovenosa: assistolia, parada cardíaca, dissociação eletromecânica, taquicardia ventricular e choque cardiogênico; ◦ Dermatológicas: pele azul ardósia (menor que 10%); ◦ Endócrinas e metabólicas: hipertireoidismo (menor que 3%), redução da libido; ◦ Gastrointestinais: dor abdominal, sabor anormal (oral), salivação anormal; ◦ Hematológicas: distúrbios da coagulação hepática: hepatite e cirrose (menor que 3%); ◦ Locais: flebite (endovenoso com concentrações menor que 3 mg/mL);

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Oculares: distúrbios visuais (2 a 9%), halo (menor que 5%, ocorrendo especialmente à noite), neurite óptica (1%); ◦ Respiratórias: estima-se que a toxicidade pulmonar ocorra em uma frequência entre 2 e 7% dos pacientes (alguns relatos indicam frequência alta, de até 17%). ◦ A toxicidade pode manifestar-se com pneumonite de hipersensibilidade, fibrose pulmonar (tosse, febre, mal-estar), inflamação pulmonar, pneumonite intersticial ou alveolar; ◦ Miscelânea: odor anormal (oral). <ul style="list-style-type: none"> • Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais): agranulocitose, alopecia, alucinação, anemia aplásica, anemia hemolítica, angioedema, aumento do intervalo QT, broncoespasmo, bronquiolite obliterante com pneumonia em choque anafilático, comprometimento renal, confusão mental, dermatite esfoliativa, desorientação, disfunção erétil, dispneia, edema pulmonar, encefalopatia, epididimite (não infecciosa), equimose espontânea, eritema multiforme, fibrilação ventricular, fotofobia, fraqueza muscular, granuloma da medula óssea, hemoptise, hiperglicemia, hipertensão intracraniana aguda (endovenosa), hipertrigliceridemia, hipotensão arterial (oral), hipóxia, impotência, insuficiência renal, insuficiência renal aguda, miopatia, necrólise epidérmica tóxica, neuropatia óptica, neutropenia, pancitopenia, pancreatite, parada sinusal, pleurite, pró-arritmia, prurido, pseudotumor cerebral, rash cutâneo, reações no local da injeção, sibilos, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético, síndrome de Stevens-Johnson, sintomas parkinsonianos, trombocitopenia, vasculite, vasculite leucocitoclástica.
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Somente indicado para pacientes com arritmias potencialmente letais em razão do risco de toxicidade. Observar a ocorrência de toxicidade pulmonar (hipersensibilidade ou pneumonite intersticial ou alveolar). Pode haver dano pulmonar (capacidade de difusão anormal) mesmo sem sintomas. A pneumopatia preexistente não aumenta o risco de desenvolvimento de toxicidade pulmonar, mas quando essa última ocorre, o prognóstico é pior. A toxicidade hepática é comum, mas geralmente leve com a prova de aumento de enzimas hepáticas. Pode haver toxicidade hepática grave, que foi fatal em poucos casos; • A amiodarona pode exacerbar a arritmia (incluindo <i>torsade de pointes</i>), deixando-a mais difícil de tolerar ou reverter. Houve outros tipos de arritmia (p. ex., bloqueio cardíaco significativo, bradicardia sinusal). Efeitos pró-arrítmicos podem ser prolongados. Utilizar com muito cuidado e sob monitorização rigorosa em pacientes com tireoidopatia ou hepatopatia. Pode haver hipertireoidismo ou hipotireoidismo. O hipertireoidismo pode se agravar ou desencadear episódios de arritmia. Pode causar neuropatia óptica e/ou neurite óptica, geralmente acarretando comprometimento da visão. Ocorrem microdepósitos corneanos na maioria dos pacientes, podendo causar distúrbios visuais em alguns deles (turbamento da visão, halos). Esses distúrbios geralmente não são considerados razões para suspender o

	<p>tratamento;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapias alternativas devem ser tentadas antes do uso da amiodarona. Os pacientes devem ser hospitalizados quando a amiodarona for iniciada. Devido à complexa farmacocinética, é difícil prever quando haverá arritmia ou interação com tratamento subsequente após a suspensão da amiodarona; • A amiodarona é um potente inibidor de enzimas CYP e de transporte de proteínas (incluindo a glicoproteína p), o que pode acarretar aumento da concentração ou da toxicidade de alguns medicamentos. Deve-se ter cuidado particular quando um medicamento que pode prolongar o QTc, depende do metabolismo por meio dessas enzimas, uma vez que o efeito das concentrações elevadas pode ser aditivo ao da amiodarona. Avaliar cuidadosamente o risco-benefício da coadministração de outros medicamentos que podem prolongar o intervalo QTc. Corrigir distúrbios eletrolíticos, especialmente a hipocalcemia ou a hipomagnesemia, antes do uso e durante a terapia; • Pode causar hipotensão arterial e bradicardia (relacionada à taxa de infusão). Ter cuidado em pacientes cirúrgicos; pode aumentar o efeito hemodinâmico de anestésicos; associada ao aumento do risco da síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA) no período pós-operatório. A injeção contém álcool benzílico, o qual foi associado à síndrome da asfíxia em neonatos. A segurança e a eficácia da amiodarona em crianças não foram totalmente estabelecidas.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • D

BISOPROLOL	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser administrado com ou sem alimentos.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor seletivo de receptores adrenérgicos beta1: bloqueia competitivamente receptores beta1, sem nenhum ou com pouco efeito sobre os receptores beta2 em doses menor que 10 mg.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: 1-2 horas; • Absorção: rápida e quase completa; • Distribuição: ampla, as maiores concentrações localizam-se no coração, no fígado, nos pulmões e na saliva; atravessa a barreira hematoencefálica; presente no leite materno; • Ligação das proteínas: 26-33%; • Metabolismo: extensamente hepático, efeito de primeira passagem importante; • Meia-vida de eliminação: 9-12 horas; • Tempo para atingir o pico: 1,7-3 horas • Biotransformação: metabolismo de primeira passagem; • Excreção: urina (3 a 10% como fármaco inalterado), fezes (menor que 2%).

<p>Contraindicações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bradiarritmias; • Asma brônquica; • Hipersensibilidade ao bisoprolol ou a qualquer componente da formulação; • Bradicardia sinusal; • Bloqueio cardíaco superior ao de primeiro grau (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcionando); • Choque cardiogênico; • Insuficiência cardíaca descompensada; • Edema pulmonar; • Gravidez (segundo e terceiro trimestres).
<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueios atrioventriculares, pesadelos, astenia, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDLc, HAS rebote. • Maior que 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Endócrinas e metabólicas: redução da capacidade sexual; ◦ SNC: insônia, sonolência. • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: bradicardia, edema, ICC, palpitação, redução da circulação periférica; ◦ Gastrointestinais: constipação, desconforto gástrico, diarreia, náusea, vômito; ◦ Oculares: ceratite, fotofobia, lacrimejamento, redução da sensibilidade corneana, sensação de picada e desconforto ocular leve; ◦ Respiratórias: broncoespasmo; ◦ SNC: depressão mental; ◦ Miscelânea: extremidades frias. • Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais): alucinações angioedema, arritmia, confusão mental (especialmente idosos), depressão, dermatite esfoliativa, dispneia, doença de Peyronie, erupção, semelhante à psoríase, hipotensão ortostática, leucopenia, nervosismo, síncope, trombocitopenia, vasculite.
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar condições preexistentes, como a síndrome do nódulo sinusal antes de iniciar a terapia; • Reações anafiláticas: ter cuidado com história de anafilaxia grave a alérgenos; os pacientes que tomam betabloqueadores podem se tornar mais sensíveis. O tratamento de uma anafilaxia (por exemplo, epinefrina) em pacientes que usam betabloqueadores pode ser ineficaz ou promover efeitos indescritíveis; • Doença broncoespástica: em geral, esses pacientes não devem receber betabloqueadores; • Diabetes: usar com cautela nesses pacientes; pode potencializar a hipoglicemia e/ou pode mascarar sinais e sintomas; • Insuficiência cardíaca (IC): usar com cautela em pacientes com IC compensada e monitorar em caso de agravamento. Pacientes com IC devem ser estabilizados antes do início do betabloqueador.

	<p>A terapia com betabloqueador deve ser iniciada em um nível muito baixo, de maneira gradual e muito cuidadosa. O ajuste de outros medicamentos (IECA e/ou diuréticos) pode ser necessário.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência hepática: usar com cautela; ajuste de dose pode ser necessário em caso de comprometimento grave. • O Bisoprolol, com seletividade B1, tem sido utilizado na doença broncoespástica, com monitorização rigorosa. Ter cuidado com agentes anestésicos que reduzem a função miocárdica. É necessário o bloqueio alfa adequado antes do uso de qualquer betabloqueador em pacientes com feocromocitoma.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C (fabricante); • D (segundo e terceiro trimestres, segundo análise de especialistas).

BROMOCRIPTINA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral, administrar com alimentos para aumentar a tolerabilidade.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Derivado semissintético de alcaloides da ergotamina e agonista do receptor da dopamina, que ativa receptores de dopamina pós-sinápticos nas vias túbero-infundibular (inibindo a secreção hipofisária de prolactina) e nigro-estriatal (aumentando o controle motor coordenado).
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: efeito redutor da prolactina: 1-2 horas; • Ligação às proteínas: 90 a 96%; • Metabolismo: principalmente via CYP3A, extensa biotransformação de primeira passagem; • Biodisponibilidade: 28%; • Meia-vida de eliminação: bifásica. Terminal: 15 horas (faixa: 8-20 horas); • Tempo para atingir o pico, soro: 1-3 horas; • Excreção: fezes; urina (2 a 6% como fármaco inalterado).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à bromocriptina, a alcaloides da ergotamina ou a qualquer componente da formulação; • Alcaloides da ergotamina são contraindicados com inibidores potentes da CYP3A4 (incluindo inibidores da protease, antifúngicos azólicos e alguns antibióticos macrolídeos); • Hipertensão arterial não controlada; • Cardiopatia isquêmica ou distúrbios vasculares periféricos graves; • Gestação (a avaliação do risco-benefício deve ser realizada em mulheres que engravidam durante o tratamento).

<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: hipotensão arterial (até 30%); ◦ Gastrointestinais: náusea, constipação; ◦ SNC: cefaleia, tontura; • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: ortostase, síncope, síndrome de Raynaud, vasoespasma (sensível ao frio); ◦ Gastrointestinais: anorexia, cólicas abdominais, diarreia, dispepsia, sangramento gastrointestinal, vômito, xerostomia; ◦ Respiratórias: congestão nasal; ◦ SNC: fadiga, sensação de desmaio, sonolência. • Frequência não definida, relatos após colocação no mercado e/ou de caso: agitação ou excitação psicomotora, alopecia, alucinações, ansiedade, arritmia, ataque vasovagal, ataxia, blefaroespasma, bradicardia, câimbras musculares, confusão mental, crise convulsiva epileptiforme, depressão, derrame pericárdico, derrame pleural, desconforto abdominal, desmaio, discinesia, disfagia, dispneia, distúrbio visual, edema periférico, ergotismo, eritromelalgia, fenômeno on-off, fibrose pulmonar ou pleural, formigamento auditivo, fraqueza, frequência urinária, insônia, lassidão, lentidão, letargia, mosqueamento da pele, movimentos involuntários, nervosismo, palidez facial, paranoia, parestesia, pericardite constrictiva, pesadelos, potencialização do álcool, psicose delirante, rash cutâneo, redução da necessidade de sono, redução da tolerância ao frio, retenção urinária, rinorreia do líquido cerebroespinal, sensação de cabeça pesada, sensação de desmaio, taquicardia ventricular, turvamento da visão, vertigem. • Reações de abstinência: a suspensão abrupta resultou em casos raros de reação de abstinência com sintomas similares aos da síndrome neuroléptica maligna.
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A avaliação completa da função hipofisária deve ser completada antes do início do tratamento; • Cuidado em pacientes com comprometimento da função renal ou hepática, história de úlcera péptica, demência, psicose ou doença cardiovascular (infarto do miocárdio, arritmia); • Pode ocorrer hipotensão arterial sintomática em um número significativo de pacientes. Além disso, raramente, hipertensão arterial, crises convulsivas, infarto do miocárdio e acidente vascular foram associados à terapia com bromocriptina. Cefaleia grave ou alterações visuais podem preceder esses eventos. O início das reações pode ser imediato ou retardado (frequentemente, pode ocorrer na segunda semana de terapia). • Anti-hipertensivos ou medicamentos concomitantes que podem alterar a pressão arterial devem ser utilizados com cuidado. O uso concomitante com levodopa foi associado ao aumento do risco de alucinações. Considerar a redução e/ou a suspensão da dose em pacientes com alucinações. Alucinações podem exigir semanas ou até meses antes de sua resolução.

	<ul style="list-style-type: none"> • Agonistas da dopamina foram associados a comportamentos compulsivos e/ou perda do controle do impulso, o que pode ser manifestado como jogo patológico, aumento da libido (hipersexualidade) e/ou gula; • Em pacientes que recebem bromocriptina durante e imediatamente após a gravidez, como continuação da terapia prévia (acromegalia), deve ser observada atentamente a ocorrência de efeitos cardiovasculares. Não se deve utilizar no pós-parto de mulheres com doença coronariana ou outra doença cardiovascular. Não é recomendado o uso da bromocriptina para controlar ou prevenir a lactação ou em pacientes com hipertensão arterial descontrolada.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • B

BUMETANIDA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral. Pode ser ingerida com alimentos. Se administrada 2 vezes ao dia, a última dose deve ser até o final da tarde para evitar noctúria; • Intramuscular ou intravenoso.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibe a reabsorção e sódio e cloreto na alça ascendente de Henle e no túbulo renal proximal, interferindo no sistema de co-transporte ligado ao cloreto causando consequentemente aumento da excreção de água, sódio magnésio, fosfato de cálcio; parece que não atua sobre o túbulo distal.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Oral e intramuscular: 0,5-hora; ◦ Intravenoso: 2-3 minutos. • Duração: 4-6 horas; • Distribuição: Va: 13-25 L/kg; • Ligação a proteínas: 95%; • Metabolismo: parcialmente hepático; • Meia-vida de eliminação: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Neonatos: menos que 6 horas; ◦ Lactentes (1 mês): aproximadamente 2,4 horas; ◦ Adultos: 1-1,5 hora. • Excreção: principalmente na urina (como droga inalterada e metabólitos)
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à bumetanida, a qualquer componente da formulação ou a sulfoniluréias; anúria; pacientes em coma hepático ou com depleção grave de eletrólitos até a condição melhorar ou ser corrigida; gravidez (baseando-se em análise de especialistas).

Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Maior que 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Endócrinas e metabólicas: hiperuricemia (18%), hipocloremia (15%), hipocalemia (15%); ◦ Renais: azotemia (11%). • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Auditivas: ototoxicidade (1%); ◦ Endócrinas e metabólicas: hiponatremia (9%), hiperglicemia (7%), variações do fósforo (5%), conteúdo de CO₂ (4%), bicarbonato (3%) e cálcio (2%); ◦ Neuromusculares e esqueléticas: câimbras musculares (1%); ◦ Renais: aumento da creatinina sérica (7%); ◦ SNC: tontura (1%); • Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais): asterixe, comprometimento da audição, desidratação, encefalopatia, hipernatremia, hipotensão arterial, hipotensão ortostática, insuficiência renal, prurido, rash cutâneo, vertigem, vômito.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Quantidades excessivas podem acarretar diurese profunda com perda hidreletrolíticas; é necessária a supervisão médica atenta e avaliação da dose. Na cirrose, evitar desequilíbrios eletrolíticos e ácidos básicos que possam acarretar encefalopatia hepática. Estudos <i>in vitro</i> utilizando soros armazenados de neonatos criticamente doentes revelaram que a bumetanida é um potente deslocador da bilirrubina; evitar o uso em neonatos sob risco de icterícia nuclear. A administração concomitante de anti-hipertensivos pode aumentar o risco de hipotensão arterial. • Monitorar o estado líquido e a função renal na tentativa de prevenir oligúria, azotemia e aumentos reversíveis no BUN e na creatinina; é necessária a supervisão médica e atenta da diurese agressiva. Administração intravenosa rápida, comprometimento renal, doses excessivas e uso concomitante de outras ototoxinas são associadas à ototoxicidade. Com o uso, foi relatada hiperuricemia assintomática. • Há similaridades químicas entre sulfonamidas, sulfoniluréias, inibidores da anidrase carbônica, diuréticos tiazídicos e de alça (exceto ácido etacrínico). O uso em pacientes com alergia a sulfoniluréias é especificamente contraindicado na bula do produto; no entanto, há risco de reação cruzada em pacientes com alergia a qualquer um desses componentes; evitar o uso quando a reação prévia foi grave. Suspender caso sejam notados sinais de hipersensibilidade.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C (fabricantes); • D (análise de especialistas).

CANDESARTANA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • A candesartana é um fármaco antagonista do receptor de angiotensina; • A angiotensina II é responsável pela ação vasoconstritora que ocorre no paciente e também estimula a liberação de aldosterona, de forma que quando a aldosterona é liberada, sódio e água são reabsorvidos que resulta em aumento da pressão arterial; • A candesartana liga-se aos receptores da angiotensina II, impedindo que a angiotensina II se ligue ao receptor e, como efeito, bloqueia a ocorrência de vasoconstrição e os efeitos secretores de aldosterona e angiotensina II.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: 2-3 horas; • Efeito máximo: 6-8 horas; • Duração: maior que 24 horas; • Distribuição: Vd: 0,13 L/kg; • Ligação as proteínas: 99%; • Metabolismo: pelas células da parede intestinal; • Biodisponibilidade: 15%; • Meia-vida de eliminação (dose-dependente): 5-9 horas; • Tempo para atingir o pico: 3-4 horas; • Excreção: urina (26%); • <i>Clearance</i>: total para o corpo 0,37 mL/kg/min; renal: 0,19 mL/kg/min.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à candesartana ou a qualquer componente da formulação; hipersensibilidade a outros antagonistas do receptor rA-II, estenose de artéria renal bilateral; gravidez (segundo e terceiro trimestres)
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: hipotensão arterial (ICC: 19%), angina, infarto do miocárdio, palpitação, taquicardia; • Dermatológicas: angioedema; rash cutâneo; • Endócrinas e metabólicas: hipercalemia: (ICC: menor que 1 a 6%), hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia; • Geniturinárias: hematúria; • Neuromusculares e esqueléticas: aumento da creatinina, fosfocinase, dorsalgia ou lombalgia, fraqueza, mialgia, parestesia; • Renais: aumento da creatinina sérica (até 13% em pacientes com ICC e interrupção do medicamento necessária em 6%); • Respiratórias: dispneia, epistaxe, rinite, faringite, infecção do trato respiratório superior, rinite; • SNC: ansiedade, cefaleia, depressão, febre, sensação de desmaio, sonolência, tontura, vertigem; • Menor que 1%: relatos após colocação no mercado e/ou de caso: agranulocitose, anemia, comprometimento renal, função hepática anormal, hepatite, hiponatremia, insuficiência renal, leucopenia, neutropenia, prurido, rinite, sinusite, trombocitopenia, urticária, foi relatada rabdomiolise (raramente) com antagonista do receptor de angiotensina.

Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Os fármacos que agem sobre o SRAA podem causar dano e morte fetal, quando utilizados no segundo e terceiro trimestre, sendo assim, devem ser interrompidos assim que a gestação for descoberta; • Pode causar hipercalcemia; • Deve-se evitar a ingestão com suplementos de potássio; • Utilizar dose menor em pacientes que apresentam depleção de volume; necessita-se corrigir primeiramente a depleção; • Pode estar relacionado à deterioração da função renal e/ou a aumentos séricos da creatinina, em especial pacientes dependentes do SRAA; • É necessário cautela na utilização do medicamento em pacientes com estenose da artéria renal unilateral, disfunção hepática, insuficiência renal preexistente e ou estenose aórtica ou mitral importante e em pacientes com insuficiência cardíaca, podendo ser necessário ajuste na dose e/ou terapia conjunta com diurético em decorrência da hipotensão arterial induzida pela candesartana; • A hipotensão pode ocorrer durante cirurgia e anestesia, é necessário que o paciente seja acompanhado antes, durante e após a realização de procedimentos que o coloquem em risco; • A segurança e eficácia em crianças são desconhecidas.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C (primeiro trimestre); • D (segundo e terceiro trimestres).

CAPTOPRIL	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Administrar os comprimidos entre 1 a 2 horas após as refeições.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição competitiva da enzima conversora de angiotensina (ECA); • A menor conversão de angiotensina I em angiotensina II inibe a vasoconstrição, resultando em aumento da renina plasmática e redução da secreção de aldosterona; • O aumento de bradicinina provoca relaxamento do músculo liso vascular por meio de ligação aos receptores de bradicinina em células endoteliais.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: 1-1,5 hora após a dose; • Efeito máximo: reduz a pressão arterial; • Duração: podem ser necessárias várias semanas de terapia para que o efeito hipotensivo máximo seja adquirido; • Absorção: entre 60 a 75%; reduzida para 30 a 40% pela alimentação; • Ligação a proteínas: 25 a 30%; • Metabolismo: 50%; • Meia-vida de eliminação (varia de acordo com as funções renais e cardíacas do paciente): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Adultos: 1,9 horas (voluntários saudáveis); ICC: 2,06 horas;

	<p>anúria: 20-40 horas;</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Excreção: urina (95%) em 24 horas;
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Angiodema idiopático ou hereditário; • Estenose bilateral da artéria renal (logo na primeira dose, os iECA podem precipitar hipotensão e/ou insuficiência renal aguda, principalmente em pacientes com estenose bilateral da artéria renal; • Gestação (segundo ou terceiro trimestre).
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: hipotensão arterial (1 a 2,5%), dor torácica (1%); palpitação (1%); taquicardia (1%); ◦ Dermatológicas: rash cutâneo (maculopapular ou urticária; 4 a 7%); prurido (2%); em pacientes com rash cutâneo, anticorpos antinucleares positivos e/ou eosinofilia foram observados de 7 a 10%; ◦ Endócrinas e metabólicas: hipercalemia (1 a 11%); ◦ Hematológicas: a neutropenia pode ocorrer em até 3,7% dos pacientes com insuficiência renal ou vasculopatia de doenças do colágeno; ◦ Renais: proteinúria (1%); aumento da creatinina sérica, piora da função renal (pode ocorrer em pacientes com estenose da artéria bilateral ou hipovolemia); ◦ Respiratórias: tosse (0,5 a 2%); ◦ Miscelânea: ocorrência de reações de hipersensibilidade (rash cutâneo, prurido, febre, artralgia e eosinofilia) em 4 a 7% dos pacientes (dependendo da dose e da função renal); disgeusia – perda ou alteração de paladar (2 a 4%). • Frequência não definida: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: angina, angioedema, distúrbios do ritmo cardíaco, hipotensão ortostática, ICC, infarto do miocárdio, insuficiência vascular cerebral, palidez, parada cardíaca; rubor, síncope, síndrome de Raynaud; ◦ Dermatológicas; dermatite esfoliativa, eritema multiforme, pênfigo bolhoso, síndrome de Stevens-Johnson; ◦ Endócrinas e metabólicas: aumento da fosfatase alcalina, ginecomastia; ◦ Gastrointestinais: dispepsia, glossite, pancreatite; ◦ Geniturinárias: aumento da frequência miccional, impotência; ◦ Hematológicas: agranulocitose, anemia, pancitopenia, trombocitopenia; ◦ Hepáticas: aumento das transaminases, colestase, hepatite, hiponatremia (sintomática), icterícia, necrose hepática (rara); ◦ Neuromusculares e esqueléticas: astenia, mialgia, miastenia; ◦ Oculares: turvamento da visão; ◦ Renais: insuficiência renal, poliúria, oligúria, síndrome nefrótica; ◦ Respiratórias: broncoespasmo, pneumonite eosinofílica, rinite; ◦ SNC: ataxia, confusão mental, depressão, nervosismo, sonolência.

Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido acetilsalicílico em alta dose e rifampicina podem reduzir os efeitos terapêuticos dos iECA; • Antiácidos podem diminuir a biodisponibilidade dos iECA (mais provável com captopril). É aconselhável administrar esses medicamentos com intervalo de 1 a 2 horas; • AINE (principalmente a indometacina) pode limitar os efeitos hipotensivos dos iECA; • Podem acontecer reações anafiláticas; • Pacientes com obstrução das vias aéreas ou com histórico de cirurgia nas vias aéreas apresentam maior risco à saúde do paciente, por isso devem ser monitorados a longo prazo. É necessário monitorar a pressão arterial desde a primeira dose, pois pode ocorrer hipotensão arterial em pacientes que apresentam depleção de volume; • Durante a gravidez, os iECA podem ser capazes de causar danos e mortes de fetos durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação. Sendo assim, é aconselhável que iECA sejam suspensos assim que a gestação seja descoberta; • Utilizar com cautela em pacientes que apresentam vasculopatia, colagenoses ou estenose valvar, em especial estenose aórtica, hipercalemia antes, durante ou após anestesia. • Evitar que as doses sejam aumentadas rapidamente, visto que podem resultar em insuficiência renal. • Toxicidades inabituais ligadas os iECA: icterícia colestática, podendo evoluir para necrose hepática e neutropenia ou agranulocitose com hiperplasia mieloide. Podem estar relacionadas com depleção da função renal e níveis elevados de creatinina sérica em pacientes que dependem do SRAA.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C (primeiro trimestre); • D (segundo e terceiro trimestres).

CARVEDILOL	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Administrar com refeições para evitar hipotensão.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • O carvedilol tem atividade bloqueadora beta-adrenérgica não eletiva; • Não possui atividade simpaticomimética intrínseca documentada. • Os efeitos associados em pacientes hipertensos incluem redução do débito cardíaco, taquicardia induzida por exercício ou beta-agonista, redução da taquicardia ortostática reflexa, vasodilatação, diminuição da vascularização periférica resistência (especialmente na posição em pé), diminuição da resistência vascular renal, redução da atividade da renina plasmática e aumento dos níveis de peptídeo natriurético atrial. Na ICC, os efeitos associados incluem diminuição da pressão capilar pulmonar, diminuição da pressão da artéria pulmonar,

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>diminuição da frequência cardíaca, diminuição da resistência vascular sistêmica, aumento do índice de volume sistólico e diminuição da pressão arterial direita.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Início de ação: 1-2 horas; • Efeito anti-hipertensivo: aproximadamente 1-2 horas; • Absorção: Rápida e extensa; • Distribuição: Vd: 115 L; • Ligação a proteínas: maior que 98%, principalmente à albumina; • Metabolismo: extensivamente hepático, via CYP2C9, 2D6, 3A4 e 2C19 (2% excretado inalterado); três metabólitos ativos (metabólito 4-hidroxicifenila é 13 vezes mais potente que o medicamento original no que concerne ao bloqueio beta); efeito de primeira passagem; concentrações plasmáticas em idosos e naqueles com doença hepática cirrótica são 50% e 4-7 vezes maiores, respectivamente; • Biodisponibilidade: liberação imediata: 25% a 35% (devido ao metabolismo de primeira passagem significativo); liberação estendida: 85% de liberação imediata; • Meia-vida de eliminação: 7-10 horas; • Tempo para atingir o pico (plasma): liberação estendida de 5 horas; • Excreção: fezes.
<p>Contraindicações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao carvedilol ou a qualquer componente da formulação; • Insuficiência cardíaca descompensada requerendo terapia inotrópica intravenosa; • Asma brônquica ou condições broncoespásticas relacionadas; • Bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau; • Síndrome do nódulo sinusal • Bradicardia grave (exceto em pacientes com marcapasso artificial funcionante); • Choque cardiogênico; • Insuficiência hepática grave.
<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maior que 10% <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovascular: hipotensão arterial (9% a 20%); ◦ Sistema nervoso central: tontura (2% a 32%), fadiga (4% a 24%); ◦ Endócrino e metabólico: hiperglicemia (5% a 12%); ◦ Gastrointestinal: ganho de peso (10% a 12%), diarreia (1% a 12%); ◦ Neuromuscular e esquelética: fraqueza (7% a 11%). • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovascular: bradicardia (2% a 10%), síncope (3% a 8%), edema periférico (1% a 7%), edema generalizado (5% a 6%), angina (1% a 6%), edema dependente (menor ou igual a 4%), bloqueio atrioventricular (3%), acidente vascular cerebral, hipertensão, hiper/hipovolemia, hipotensão postural (2%), palpitação; ◦ Sistema nervoso central: cefaleia (5% a 8%), depressão, febre, hipoestesia, hipotonia, insônia, mal-estar, sonolência, vertigem; ◦ Endócrino e metabólico: hipercolesterolemia (1% a 4%),

- hipertrigliceridemia (1%), diabetes *mellitus*, gota, hipercalemia, hiperuricemia, hipoglicemia, hiponatremia;
- Gastrintestinais: náuseas (2% a 9%), vômitos (1% a 6%), dor abdominal, melena, periodontite, perda de peso;
- Geniturinário: impotência;
- Hematológicas: anemia, diminuição da protrombina, púrpura, trombocitopenia;
- Hepática: fosfatase alcalina aumentada (1% a 3%), Gama Glutamil Transferase (GGT) aumentada, transaminases aumentadas;
- Neuromusculares e esqueléticas: dor nas costas (2% a 7%), artralgia (1% a 6%), artrite, câibras musculares, parestesia;
- Ocular: visão embaçada (1% a 5%);
- Renal: nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) aumentado (menor ou igual a 6%), nitrogênio não-proteico aumentado (6%), albuminúria, creatinina aumentada, glicosúria, hematúria, insuficiência renal;
- Respiratório: tosse (5% a 8%), nasofaringite (4%), estertores (4%), dispneia (maior que 3%), edema pulmonar (maior que 3%), rinites (2%), congestão nasal (1%), congestão sinusal (1%);
- Diversos: lesão (3% a 6%), alergia, síndrome gripal, morte súbita;
- Menor que 1%, pós-comercialização e/ou relatos de casos (limitados a importantes ou com risco de vida): reação anafilactóide, alopecia, amnésia, asma, broncoespasmo, icterícia colestática, concentração diminuída, sudorese, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, hemorragia gastrointestinal, diminuição de HDL, diminuição da audição, hiperbilirrubinemia, hipocalemia, hipocinesia, pneumonite intersticial, leucopenia, diminuição da libido, enxaqueca, isquemia do miocárdio, nervosismo, neuralgia, pesadelos, pancitopenia, parestesia, isquemia periférica, fotossensibilidade, prurido, erupção cutânea (forma eritematosa, maculopapular e psoríase), alcalose respiratória, convulsão, síndrome de Stevens-Johns, taquicardia, zumbido, necrólise epidérmica tóxica, incontinência urinária, xerostomia.

Advertências e precauções

- Pacientes em uso de betabloqueadores podem se tornar mais sensíveis a anafilaxia. O tratamento da anafilaxia em pacientes em uso de betabloqueadores pode ser ineficaz ou promover efeitos indesejáveis;
- Hipotensão sintomática pode ocorrer com carvedilol (geralmente dentro dos primeiros 30 dias de terapia); é necessário monitorar esses pacientes;
- Em geral, pacientes com doença broncoespástica não devem receber betabloqueadores; se usado, deve-se monitorar rigorosamente;
- Considere condições pré-existentes, como síndrome do nódulo sinusal, antes de iniciar o tratamento;
- Usar com cautela em pacientes com diabetes *mellitus*; pode potencializar a hipoglicemia e/ou mascarar sinais e sintomas (p. sudorese, ansiedade, taquicardia);

	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com insuficiência cardíaca podem apresentar piora da função renal (raro). Ajuste de outros medicamentos (iECA e/ou diuréticos) podem ser necessários. • Utilizar com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada; contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave; • Utilizar com cautela em pacientes com miastenia gravis; • Pode haver precipitação ou agravamento dos sintomas de insuficiência das artérias em pacientes com doença vascular periférica e doença de Raynaud; use com cautela e monitore a progressão da obstrução arterial; • Alfa-bloqueio adequado é necessário antes do uso de qualquer betabloqueador em pacientes com feocromocitoma (não tratado); • Utilizar com cautela em pacientes com histórico de doença psiquiátrica; pode causar ou exacerbar a depressão do SNC; • Se houver suspeita de hipertireoidismo, gerencie e monitore cuidadosamente; a retirada abrupta pode exacerbar os sintomas de hipertireoidismo; • Utilizar com cautela em pacientes que recebem anestésicos que diminuem a função miocárdica; • Utilizar com cautela em pacientes em uso concomitante de verapamil ou diltiazem; bradicardia ou bloqueio cardíaco podem ocorrer; • A segurança e eficácia não foram estabelecidas em crianças; • A terapia com betabloqueador não deve ser retirada abruptamente, mas gradualmente reduzida para evitar taquicardia aguda, hipertensão e/ou isquemia.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C (fabricante); • D (segundo e terceiro trimestres segundo análise de especialistas).

CLORTALIDONA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Deve ser administrado com alimentos e evitar o uso após às 18 horas, para prevenir noctúria.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Diurético derivado de sulfonamidas que inibe a reabsorção de sódio e cloro nas vias corticais diluidoras segmento do alça ascendente de Henle.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilidade: aproximadamente 65%; • Meia-vida: 47 horas; • Eliminação: urina (65%), bile (10%), 25% tem rota de eliminação desconhecida.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à clortalidona ou a qualquer componente da formulação; sensibilidade cruzada com outras tiazidas ou

	<ul style="list-style-type: none"> sulfonamidas; • Anúria; • Descompensação renal; • Gravidez.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • 1% a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Dermatológico: fotossensibilidade; ◦ Endócrino e metabólico: hipocalemia; ◦ Gastrointestinais: anorexia, distúrbios epigástricos. • Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais): agranulocitose, anemia aplástica, colecistite, obstipação, vasculite cutânea, diarreia, tontura, glicosúria, cefaleia, comprometimento da função hepática, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperuricemia ou gota, hiponatremia, insônia, leucopenia, câibras ou espasmo muscular, náusea, aneurisma necrosante, pancreatite, parestesia, poliúria, púrpura, erupção cutânea, inquietudes, capacidade sexual (diminuída), trombocitopenia, urticária, vômitos, vasculites, fraquezas.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ocorrer fotossensibilização, hipocalemia, alcalose hipoclorêmica e hiponatremia; • O uso em pacientes com alergia a tiazida ou sulfonamida é contraindicado na rotulagem do produto. Evitar o uso em caso de reação prévia grave. Interrompa se forem observados sinais de hipersensibilidade; • Utilizar com cautela em pacientes com pré-diabetes ou diabetes <i>mellitus</i>; • Em pacientes com histórico ou predisposição familiar para a gota ou insuficiência renal crônica, a gota pode ser precipitada; • Utilizar com cautela em pacientes com disfunção hepática grave, hipocalemia ou concentrações moderadas ou altas de colesterol; • Evitar em pacientes com doenças renais graves (ineficazes); • Pode causar exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico; • Estudos constataram que a clortalidona é eficaz no tratamento da hipertensão sistólica isolada em idosos; • É capaz de ser encontrado no leite materno.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • B (segundo o fabricante); • D (segundo análise de especialistas).

DAPAGLIFLOZINA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser ingerido com ou sem alimentos.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • É um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do

	<p>cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) que melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus e promove benefícios cardiovasculares;</p> <ul style="list-style-type: none"> • A inibição do SGLT2 reduz a absorção de glicose do filtrado glomerular no túbulo renal proximal, com redução concomitante da reabsorção de sódio, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica; • Aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, o qual aumenta a retroalimentação no túbulo glomerular e reduz a pressão intraglomerular. Este efeito combinado com a diurese osmótica leva a uma redução na sobrecarga de volume, redução na pressão sanguínea e menor pré e pós-carga, o que pode ter efeito benéfico na remodelação cardíaca e preservar a função renal. Outros efeitos incluem um aumento do hematócrito e redução de peso; • Os benefícios cardiovasculares da dapagliflozina não são dependentes unicamente do efeito da diminuição da glicemia sanguínea, e não são limitados a pacientes com diabetes. Adicionalmente à osmose diurética e às ações hemodinâmicas relacionadas à inibição do SGLT2, efeitos secundários significativos no metabolismo do miocárdio, canais iônicos, fibrose, adipocinas e ácido úrico, podem ser mecanismos subjacentes dos efeitos positivos da dapagliflozina no sistema cardiorrenal.
<p>Propriedades farmacológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absorção: rapidamente bem absorvida após a administração oral; • Concentração plasmática máxima: 2 horas após a administração em jejum; • Biodisponibilidade oral absoluta: 78%; • Distribuição: aproximadamente 91% liga-se a proteínas; • Metabolismo: meia-vida plasmática terminal média: 12,9 horas; • Eliminação: urina (2% droga inalterada), fezes (15% droga inalterada).
<p>Contraindicações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com conhecida hipersensibilidade a dapagliflozina ou aos outros componentes da fórmula; • Diabetes mellitus tipo 1.
<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Comum: infecção genital; infecção no trato urinário, dor nas costas, polaciúria e poliúria; • Rara: cetoacidose diabética; • Desconhecida: erupção cutânea e fasciite necrosante do períneo.
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Houve relatos de cetoacidose, incluindo cetoacidose diabética, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Se houver suspeita de cetoacidose, a suspensão temporária ou interrupção do tratamento deve ser considerada e o paciente prontamente avaliado; • Casos raros, mas potencialmente fatais, de fasciite necrosante foram relatados no período pós-comercialização. Se houver suspeita de fasciite necrosante, deve-se interromper imediatamente o uso do medicamento; • Em terapia combinada de com insulina pode ser necessária uma dose menor de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia;

	<ul style="list-style-type: none"> • Não utilizar no segundo e terceiro trimestres de gravidez; • Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Quando a gravidez for detectada, deve-se descontinuar o tratamento.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C

DIGOXINA	
Modo de administração Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral, a presença de alimentos pode retardar, mas não altera a taxa de absorção. • Arritmias supraventriculares: supressão direta da condução do nodo atrioventricular para aumentar o período refratário efetivo e diminuir a velocidade – efeito inotrópico positivo, aumento do tônus vagal e diminuição da frequência ventricular para acelerar arritmias atriais. A fibrilação atrial pode diminuir a sensibilidade e aumentar a tolerância a concentrações séricas mais altas de digoxina; • ICC: inibição da bomba de ATPase de sódio e potássio, que atua para aumentar a troca intracelular de sódio-cálcio, que aumenta, por sua vez, o cálcio intracelular, acarretando aumento da contratilidade.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Oral: 1-2 horas; ◦ Intravenoso: 5-30 minutos. • Efeito máximo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Oral: 2-8 horas; ◦ Intravenoso: 1-4 horas. ◦ Duração: adultos: 3-4 dias, em ambas as formas. • Absorção: por difusão passiva não saturável na porção proximal do intestino delgado; os alimentos podem retardar, mas não afetam a extensão de absorção; • Distribuição: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Função renal normal: 6-7 L/kg; ◦ Vd: extensivo aos tecidos periféricos, com fase de distribuição distinta que dura 6-8 horas; concentra-se no coração, fígado, rim, músculo esquelético e intestinos. A relação da concentração cardíaca/sérica do coração é 70:1. Os efeitos farmacológicos são retardados e não se correlacionam bem com concentração sérica durante a fase de distribuição. ◦ Hipertireoidismo: aumento do Vd; ◦ Hipercalemia, hiponatremia: diminuição da distribuição da digoxina para o coração e os músculos; ◦ Hipocalemia: aumento da distribuição de digoxina para o coração e os músculos;

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Terapia concomitante com quinidina: Vd diminuído; ◦ Insuficiência renal crônica: 4-6 L/kg; ◦ Diminuição da atividade de sódio/potássio ATPase; diminuição da ligação tissular; ◦ Neonatos, a termo: 7,5-10 L/kg; ◦ Crianças: 16L/kg; ◦ Adultos: 7 L/kg, diminuído em nefropatia; • Ligação proteica: 30% em pacientes urêmicos, a digoxina é deslocada de sítios de ligação a proteínas do plasma; • Metabolismo: pela hidrólise sequencial de açúcares no estômago ou pela redução do anel de lactona por bactérias intestinais (aproximadamente 10% da população, bactérias intestinais podem metabolizar até 40% da dose de digoxina); metabolitos podem contribuir para efeitos terapêuticos e tóxicos de digoxina; o metabolismo é reduzido na ICC; • Biodisponibilidade: Oral (depende da formulação): Elixir: 75% a 85%; Comprimido: 70% a 80%; • Eliminação da meia-vida (dependendo da idade e das funções renal e cardíacas): <ul style="list-style-type: none"> ◦ Recém-nascidos: prematuros: 61-170 horas; a termo: 35-45 horas; ◦ Bebês: 18-25 horas; ◦ Crianças: 35 horas; ◦ Adultos: 38-48 horas; ◦ Adultos, anéfricos: 4-6 dias. • Meia-vida de eliminação: <ul style="list-style-type: none"> ◦ droga original: 38 horas; ◦ metabólitos: Digoxigenina: 4 horas; Monodigitoxosida: 3-12 horas. • Tempo para atingir o pico, soro: oral: aproximadamente 1 hora; • Excreção: urina (50 a 70% como droga inalterada).
<p>Contraindicações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à digoxina ou a qualquer componente da formulação; • Hipersensibilidade a glicosídeos cardíacos (um ou outro pode ser tentado); • História de toxicidade; taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular; • Estenose subaórtica hipertrófica idiopática; pericardite aguda; amiloide; • Bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau (exceto em pacientes com marca-passo artificial em funcionamento); • Síndrome de Wolff-Parkinson-White; • Fibrilação atrial concomitante.
<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: aceleração do ritmo juncional, assistolia, bloqueio cardíaco, bloqueio cardíaco de primeiro, segundo (Wenckebach) ou terceiro grau, depressão do segmento ST, dissociação AV, prolongamento do PR, taquicardia atrial com bloqueio, taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular; • Dermatológicas: rash cutâneo maculopapular (1,6%), alopecia, descolamento de unhas das mãos e dos pés, edema facial,

	<p>angioneurótico ou laringeo, prurido, rash cutâneo eritematoso, escarlatiniforme, papular, vesicular ou bolhoso, urticária;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinais: diarreia (3,2%), náusea (3,2%), vômito (1,6%), dor abdominal; • Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza; • SNC: tontura (4,9%), distúrbios mentais (4,1%), cefaleia (3,2%), alucinações, ansiedade, apatia, confusão mental, delírio, depressão, distúrbios visuais (turbamento da visão ou visão amarelada), febre; • Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente fatais): anorexia, aumento de estrogênios plasmáticos e redução da concentração sérica de hormônio luteinizante em homens e mulheres na pós-menopausa em homens, contrações ventriculares prematuras unifocais ou multiformes (especialmente bigeminismo ou trigeminismo), cornificação vaginal, disfunção sexual, dor abdominal, eosinofilia, ginecomastia, isquemia intestinal, necrose hemorrágica intestinal, palpitação trombocitopenia; • Qualquer arritmia observada em criança que está fazendo uso de digoxina deve ser considerada como toxicidade por esse medicamento. Sintomas GI e do SNC não são frequentes em crianças
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Observar a ocorrência de efeitos pró-arrítmicos (especialmente com toxicidade da digoxina); monitorizar e ajustar à dose para prevenir o prolongamento de QTc; • Utilizar com cuidado em pacientes com hipóxia, mixedema, hipotireoidismo, miocardite aguda; pacientes com bloqueio atrioventricular incompleto (crise de Stokes-Adams) podem evoluir para o bloqueio completo com a administração de digitálicos; • Utilizar com cuidados em pacientes com infarto agudo do miocárdio, pneumonia grave, insuficiência cardíaca avançada, estenose subaórtica hipertrófica idiopática, síndrome de Woff-Parkinson-White, síndrome do nódulo sinusal (bradiarritmias), amiloidose cardíaca e miocardiopatias constrictivas; • Ajustar dose no comprometimento renal quando o veramil, a quinidina e a amiodarona são adicionadas a um paciente que faz uso de digoxina; • Idosos e neonatos podem apresentar concentração sérica/ tissular exagerada devido a alterações no Clearance e a diferenças farmacodinâmicas relacionadas à idade; • Exercício físico reduz as concentrações séricas de digoxina devido ao aumento da captação da musculatura esquelética; estudos recentes indicam que pode ocorrer fotopsia, cromatopsia e diminuição da acuidade visual mesmo com níveis séricos dos medicamentos considerados terapêuticos, reduzir ou suspender a dose 1-2 dias antes de uma cardioversão elétrica eletiva; • Agentes antiarrítmicos devem ser reservados para pacientes com arritmias ventriculares potencialmente letais.
<p>Fator de risco na gravidez</p>	<ul style="list-style-type: none"> • C

DOBUTAMINA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Infusão endovenosa.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula receptores adrenérgicos beta₁, causando aumento da contratilidade e da frequência cardíacas, com pouco efeito sobre receptores beta₂ ou alfa.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: 1-10 minutos; • Efeito máximo: 10-20 minutos; • Metabolismo: nos tecidos e no fígado, em metabólitos inativos; • Meia-vida de eliminação: 2 minutos; • Excreção: urina (como metabólitos).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à dobutamina ou a sulfitos (alguns contêm metabissulfato de sódio) ou a qualquer componente da formulação; • Estenose subaórtica hipertrófica idiopática.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: batimentos ventriculares prematuros (5% relacionados à dose), dor anginosa (1 a 3%), dor torácica inespecífica (1 a 3%), palpitação (1 a 3%), aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, aumento da atividade ectópica ventricular, hipotensão arterial; • Endócrinas e metabólicas: redução discreta do potássio sérico; • Gastrointestinais: náusea (1 a 3%); • Hematológicas: trombocitopenia (casos isolados); • Locais: alterações inflamatórias locais e dor devidas à infiltração, flebite, necrose cutânea (casos isolados); • Neuromusculares e esqueléticas: câimbras leves em membros inferiores; • Respiratórias: dispneia (1 a 3%); • SNC: cefaleia (1 a 3%), febre (1 a 3%), parestesia.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Pode aumentar a frequência cardíaca. Pacientes com fibrilação atrial podem apresentar aumento da resposta ventricular. O aumento da pressão arterial é mais comum, mas, ocasionalmente, o paciente pode se tornar hipotenso. Pode exacerbar a ectopia ventricular. Quando necessário, corrigir hipovolemia primeiro para otimizar a hemodinâmica; • Ineficaz em presença de obstrução mecânica (p. ex., estenose aórtica grave). Ter cuidado após infarto do miocárdio (pode aumentar a demanda de oxigênio pelo miocárdio). Utilizar com cuidado em idosos, iniciando com a dose mais baixa da faixa de dosagem. Utilizar com extremo cuidado em pacientes fazendo uso de inibidores da MAO. A ecocardiografia com estresse pela dobutamina pode ser utilizada como diagnóstico. O produto pode conter sulfito de sódio.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • B

EMPAGLIFLOZINA

<p>Modo de administração</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser ingerido com ou sem alimentos.
<p>Mecanismo de ação</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A empagliflozina reduz a reabsorção de sódio e aumenta a entrada de sódio no túbulo distal. Isto pode influenciar em várias funções fisiológicas incluindo, mas não restrito a, aumento no <i>feedback</i> tubuloglomerular e redução da pressão intraglomerular, diminuindo a pré e pós-carga cardíaca, diminuindo a resposta da atividade simpática e reduzindo o estresse da parede ventricular esquerda, conforme evidenciado pelos valores mais baixos de NT-proBNP e efeitos benéficos no remodelamento cardíaco, pressões de enchimento e função diastólica. Outros efeitos, tais como aumento no hematócrito, redução no peso corporal e na pressão arterial também podem contribuir para os efeitos benéficos observados, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).
<p>Propriedades farmacológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Absorção: rapidamente absorvida após administração oral; • Pico de concentração plasmática: 1,5 hora após a dose; • Distribuição: Vd 73,8 L; • Presença em células vermelhas: aproximadamente 36,8%; • Ligação às proteínas plasmáticas: 86,2%; • Biotransformação: nenhum dos principais metabólitos de empagliflozina foi detectado no plasma humano e os metabólitos mais abundantes foram três conjugados glucuronídeos (2-O-, 3-O-, e 6-O-glicuronídeo); • Meia-vida terminal: 12,4 horas; • Excreção: fezes (41,2%) e urina (54,4%).
<p>Contraindicações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipersensibilidade à empagliflozina, ou aos excipientes da fórmula, ou em caso de doenças hereditárias raras que podem ser incompatíveis com os excipientes da fórmula; • Condições hereditárias raras de intolerância à galactose (ex. galactosemia); • Diabetes mellitus tipo 1.
<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muito comum: hipovolemia; • Comum: monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais; infecções do trato urinário (incluindo pielonefrite e urosepse); hipoglicemia (quando utilizado com sulfonilureia ou insulina); obstipação; prurido; reações alérgicas de pele (ex. rash, urticária); aumento dos lipídeos séricos; • Incomum: cetoacidose; angioedema; micção aumentada; disúria; sede; aumento da creatinina sérica, taxa de filtração glomerular diminuída, aumento do hematócrito; • Raro: Fasciíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier).

<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Casos de cetoacidose e de fasciite necrosante do períneo (também conhecida como gangrena de Fournier) foram relatados em pacientes com diabetes mellitus, incluindo casos fatais. Se houver suspeita dessas condições, o tratamento deve ser interrompido, o paciente avaliado e o tratamento imediato instituído; • Casos de infecções complicadas do trato urinário incluindo pielonefrite e urosepsse foram relatados. Deve-se considerar a interrupção temporária do tratamento nesses pacientes; • Não recomendado em pacientes com comprometimento renal nas condições a seguir: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Diabetes mellitus tipo 2: pacientes com taxa de filtração glomerular <30 mL/min/1,73 m²; ◦ Insuficiência cardíaca: pacientes com taxa de filtração glomerular < 20 mL/min/1,73 m². • Recomenda-se a avaliação da função renal antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento, ou seja, pelo menos anualmente; • Utilizar com cautela em pacientes para os quais uma queda da pressão arterial induzida pela empagliflozina pode representar um risco, como em pacientes com doença cardiovascular conhecida, pacientes em terapia anti-hipertensiva com histórico de hipotensão ou pacientes com 75 anos ou mais; • Utilizar com cautela em pacientes com 75 anos de idade ou mais, pois podem apresentar risco elevado de hipovolemia; • Recomenda-se evitar o uso durante a gravidez; • Recomenda-se descontinuar a amamentação durante o tratamento.
<p>Fator de risco na gravidez</p>	<ul style="list-style-type: none"> • B

<p style="text-align: center;">ENALAPRIL</p>	
<p>Modo de administração</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser administrado com ou sem alimentos.
<p>Mecanismo de ação</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição competitiva da ECA; • A menor conversão de angiotensina I em angiotensina II inibe a vasoconstrição, resultando em um aumento da renina plasmática e redução da secreção de aldosterona;
<p>Propriedades farmacológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: aproximadamente 1 hora; • Duração: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Oral: 12-24 horas; ◦ Absorção oral: 55-75%;

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Ligação a proteínas: 50 a 60%; ◦ Metabolismo: pró-fármaco, pois sofre biotransformação hepática em enalaprilate • Meia-vida de transformação: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Adultos saudáveis: 2 horas; ICC – 3,4-5,8 horas; ◦ Enalaprilate: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bebês 6 semanas – 8 meses: 6-10 horas; ▪ Adultos: 35 – 38 horas; ▪ Excreção: urina (60 a 80%); pode haver resquícios nas fezes.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Angioedema associado ao tratamento prévio com iECA; • Angioedema idiopático ou hereditário; • Estenose bilateral da artéria renal (logo na primeira dose, os iECA podem precipitar hipotensão e/ou insuficiência renal aguda, principalmente em pacientes com estenose bilateral da artéria renal; • Gestação (segundo ou terceiro trimestre).
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: hipotensão arterial (0,9 a 6,7%); dor torácica (2%), hipotensão ortostática (2%), ortostasia (2%) e síncope (0,5 a 2%); ◦ Dermatológicas: rash cutâneo (1,5%); ◦ Gastrointestinais: anorexia, constipação, diarreia, dor abdominal, náusea, disgeusia, vômito; ◦ Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza; ◦ Renais: aumento da creatinina sérica (0,2% a 20%), piora da função renal (pacientes com estenose de artéria renal bilateral ou hipovolemia); ◦ Respiratórias (1 a 2%): bronquite, dispneia, tosse; ◦ SNC: cefaleia (2 a 5%), tontura (4 a 8%), fadiga (2 a 3%). • Menor do que 1% (reações importantes ou potencialmente letais): agranulocitose; alopecia; alucinações; angina de peito; angioedema; artrite de células gigantes; ataxia; AVC; broncoespasmo; depressão, dermatite esfoliativa, edema pulmonar, eritema multiforme, fotossensibilidade, ginecomastia, hemólise com G6FD, hepatite, icterícia íleo paralítico, impotência, infarto do miocárdio, lúpus eritematoso sistêmico, necrose epidérmica tóxica, neutropenia (um dos efeitos colaterais mais graves dos iECA, ocorre principalmente em pacientes concomitantemente hipertensos e com doença vascular do colágeno ou doença parenquimatosa renal), ototoxicidade, pancreatite, parada cardíaca, parestesia, pênfigo, pênfigo foliáceo, psicose, púrpura de Henoch-Schönlein, pustulodermia tóxica, reação liqueniforme, síndrome de Stevens-Joshson, síndrome seca, vertigem. A piora da função renal pode acontecer em pacientes que apresentam estenose de artéria renal bilateral ou com hipovolemia. Além disso, foi descrita uma síndrome que pode implicar em febre, mialgia, artralgia, nefrite intersticial, vasculite, rash cutâneo, eosinofilia, fator antinuclear positivo e com aumento de VHS, com o enalapril e outros iECA;

	<ul style="list-style-type: none"> • Glicosúria em inexistência de hiperglicemia, extremamente raro e reversível, porém com mecanismo desconhecido até o momento; • Hepatotoxidade, extremamente raro e reversível, comumente na variedade colestatíca.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Aconselha-se a utilizar sob a menor dose inicial em pacientes que apresentem: hiponatremia; hipovolemia; ICC grave; diminuição da função renal ou em pacientes que façam uso de diuréticos; • Caso o paciente apresente creatinina sérica em 2 mg/dl ou superior, a dosagem do iECA deve permanecer baixa e o farmacêutico deve aconselhar o paciente a procurar avaliação médica em caso de aparecimento de sintomas como faringite ou febre; • Pode ocorrer reação anafilática; • Angioedema pode acontecer em qualquer fase do tratamento, em particular na primeira dose. Pode envolver a cabeça e pescoço por meio das vias áreas e o intestino manifestando-se por meio da dor abdominal; • É indispensável que haja o acompanhamento prolongado, em especial da língua, se houver a ocorrência de obstrução das vias áreas; • É imprescindível o acompanhamento da pressão arterial, sobretudo na primeira dose, pois pode acontecer hipotensão, principalmente em pacientes com depleção de volume; • iECA podem causar lesão e morte fetal quando utilizados no segundo ou terceiro trimestre gestacional. Portanto, os iECA devem ser suspensos o quanto antes na gravidez; • Em caso de comprometimento dos rins, é necessário que haja ajuste na dosagem do medicamento; • É necessário que haja cautela na utilização caso o paciente apresente hipovolemia, doenças vasculares do colágeno, estenose valvar (em particular aórtica); • Hipercalemia, antes, durante ou após anestesia; • Deve-se evitar que a dosagem seja aumentada bruscamente pois poderá resultar em insuficiência renal.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C (primeiro trimestre); • D (segundo e terceiro trimestres).

ESPIRONOLACTONA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Preferencialmente com as refeições para diminuir a irritação gastrointestinal e aumentar a absorção.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Compete com a aldosterona por sítios receptores nos túbulos renais distais, aumentando a excreção de cloreto de sódio e água, conservando íons potássio e hidrogênio;

	<ul style="list-style-type: none"> • Pode bloquear os efeitos da aldosterona sobre a musculatura arteriolar lisa.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Duração da ação: 2-3 dias; • Ligação a proteínas: 91 a 98%; • Metabolismo: hepático, em múltiplos metabólitos, incluindo a canrenona (ativa); • Meia-vida de eliminação: 78-84 minutos; • Pico plasmático: 1-3 h, principalmente na forma de metabólitos ativos; • Excreção: urina e fezes.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à espironolactona ou a qualquer componente da formulação; • Anúria; • Insuficiência renal aguda, comprometimento importante da função excretora renal; • Hipercalemia; • Gestação.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: edema (2%, placebo: 2%); • Dermatológicas: eosinofilia, erupções cutâneas maculopapulares ou eritematosas, hirsutismo, urticária; • Endócrinas e metabólicas: ginecomastia (homens: 9%; placebo: 1%), hipercalemia grave (2%; placebo: 1%), mastalgia (homens: 2%; placebo: 0,1%), acidose metabólica, hiperclorêmica (na cirrose hepática descompensada), amenorreia, desidratação, hiponatremia, irregularidades menstruais, sangramento após a menopausa; • Gastrointestinais: distúrbios (29%, placebo: 29%) que podem incluir anorexia, cólicas, diarreia, gastrite, náusea, sangramento gástrico, ulceração, vômito; • Hematológicas: agranulocitose; • Renais: aumento da concentração de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN); • Hepáticas: toxicidade colestática ou hepatocelular; • SNC: distúrbios (23%, placebo 21%) que podem incluir ataxia, cefaleia, confusão mental, fadiga, febre medicamentosa, letargia, sonolência; • Miscelânea: câncer de mama, engrossamento da voz, reação anafilática; ginecomastia, impotência, fraqueza, gosto metálico, confusão.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar suplementos de potássio, substitutos do sal que contém potássio, dietas ricas em potássio ou medicamentos que podem causar hipercalemia. Quantidades excessivas podem acarretar diurese profunda, com perda hidroeletrolítica. • Observar e corrigir distúrbios eletrolíticos; ajustar a dose evitar desidratação. Em caso de cirrose, evitar desequilíbrios eletrolíticos e ácido-básicos, que podem acarretar encefalopatia hepática. • A ginecomastia está relacionada à dose e à duração da terapia. • Suspender o uso antes da caracterização da veia adrenal.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ao avaliar pacientes com insuficiência cardíaca para o tratamento com espironolactona, os níveis de creatinina devem ser menor ou igual a 2,5 mg/dL em homens ou menor ou igual a 2 mg/dL em mulheres e o potássio menor que 5 mEq/L. Em estudos de toxicidade crônica em animais, foi demonstrado que a espironolactona é tumorigênica. Evitar o uso se desnecessário.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • B (pelo fabricante) e D (baseado na opinião de especialistas); • C/D para a hipertensão arterial induzida pela gestação (segundo análise de especialistas); • Passa para leite materno, usar com cuidado durante a lactação.

FUROSEMIDA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral. Pode ser ingerido com alimentos para reduzir os efeitos no trato gastrointestinal; • Intravenoso. A aplicação deve ser lenta (1-2 minutos); o máximo para infusão contínua é de 4 mg/minuto; • Intramuscular.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibe a reabsorção de sódio e cloreto na alça ascendente de Henle e no túbulo renal distal, interferindo no sistema de co-transporte ligador de cloreto, causando conseqüentemente aumento da excreção de água, sódio, cloreto, magnésio e cálcio.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: diurese: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Oral: 30-60 minutos; ◦ Intramuscular: 30 minutos; ◦ Intravenoso: 5 minutos • Efeito máximo: oral: 1-2 horas; • Duração: oral: 6-8 horas; intravenoso: 2 horas; • Absorção: oral: 60 a 67%; • Ligação a proteínas: maior que 98%; • Metabolismo: minimamente hepático; • Meia-vida de eliminação: função renal normal: 0,5-1,1 hora; nefropatia em estágio final: 9 horas; • Excreção: urina (oral: 50%, intravenoso: 80%) em 24 horas; fezes (como fármaco inalterado); prolongamento do <i>clearance</i> não renal no comprometimento renal.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à furosemida, a qualquer componente da formulação ou a sulfonilureias; • Anúria; • Pacientes em coma hepático ou em estados de depleção eletrolítica grave, até a condição melhorar ou ser corrigida.

<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Auditivas: comprometimento da audição (reversível ou reversível (com a administração intravenosa ou intramuscular rápida), zumbido; • Cardiovasculares: aneurisma necrotizante, aortite crônica, hipotensão arterial aguda, hipotensão ortostática, morte súbita por parada cardíaca (com a administração intravenoso ou intramuscular), tromboflebite; • Dermatológicas: dermatite esfoliativa, eritema multiforme, tromboflebite fotossensibilidade, prurido, púrpura, rash cutâneo, urticária, vasculite cutânea; • Endócrinas e metabólicas: alcalose metabólica, gota, hiperglicemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipocalemia, hipocloremia, hipomagnesemia, hiponatremia; • Gastrointestinais: anorexia, cólicas, constipação, hepatite isquêmica, icterícia colestática intra-hepática, irritação oral e gástrica, náusea, pancreatite, vômito; • Geniturinárias: aumento da miccional, espasmo vesical; • Hematológicas: agranulocitose (rara), anemia, anemia aplástica (rara), anemia hemolítica, leucopenia, púrpura, trombocitopenia; • Neuromusculares e esqueléticas: espasmo muscular, fraqueza, parestesia; • Renais: aumento passageiro do nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), glicosúria, nefrite intersticial alérgica, redução da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal (devida à diurese excessiva), vasculite; • SNC: agitação, cefaleia, febre, sensação de desmaio, tontura, turvamento da visão, vertigem, xantopsia; • Miscelânea: anafilaxia (rara), exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico.
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos de alça são potentes; quantidades excessivas podem acarretar diurese profunda com perdas líquidas e eletrolíticas; a supervisão médica atenta e a avaliação da dose são necessárias para a prevenção do desequilíbrio hidroeletrólítico. Observar e corrigir possíveis distúrbios eletrolíticos; ajustar a dose para evitar a desidratação. No caso de cirrose, evitar desequilíbrios eletrolíticos e ácido-básicos que podem encefalopatia hepática. A administração concomitante de anti-hipertensivos pode aumentar o risco de hipotensão arterial; • Monitorar a hidratação e a função renal no intuito de prevenir oligúria, azotemia aumentos reversíveis de BUN e creatinina; é necessária supervisão médica atenta da diurese agressiva. Administração intravenosa rápida, comprometimento renal, doses excessivas e uso concomitante de outras ototoxinas estão associados com a cetoxicidade. Com o uso, foi relatada hiperuricemia assintomática; • Há similaridades químicas entre sulfonamidas, sulfoniluréias, inibidores da anidrase carbônica, tiazídicos e diuréticos de alça (com exceção do ácido etacrínico). O uso em pacientes com alergia a sulfoniluréias é especificamente contraindicado na bula do produto: no entanto, há risco de reação cruzada em pacientes com

	alergia a qualquer um desses compostos evitar o uso quando a reação prévia foi grave. Suspender quando forem notados sinais de hipersensibilidade.
Fator de risco na gravidez	• C

HEPARINA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via endovenosa; • Via subcutânea.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Potencializa a ação da antitrombina III e, conseqüentemente, inativa a trombina (assim como os fatores da coagulação IX, X, XI e XII ativados e a plasmina) e impede a conversão do fibrinogênio em fibrina; a heparina também estimula a liberação de lipase lipoproteica (a lipase lipoproteica hidrolisa triglicérides em glicerol e ácidos graxos livres).
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: anticoagulação – endovenoso: imediata; subcutânea: aproximadamente 20-30 minutos; • Absorção: oral, retal, intramuscular: errática com todas essas vias de administração; a absorção subcutânea também é errática, mas é considerada aceitável para uso profilático; • Distribuição: não atravessa a placenta; não entra no leite materno; • Metabolismo: hepático – pode ser metabolizada parcialmente no sistema retículo-endotelial; • Meia-vida de eliminação: Média: 1,5 hora; Faixa: 1-2 horas; afetada pela obesidade, função renal, função hepática, processos malignos, presença de embolia pulmonar e infecções; • Excreção: urina (pequenas quantidades como fármaco inalterada).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à heparina ou a qualquer componente da formulação; • Trombocitopenia grave; • Sangramento ativo não controlado, exceto quando devido à CIVD; • Suspeita de hemorragia intracraniana; • Não deve ser administrada pela via intramuscular.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: choque hemorrágico, dor torácica, vaso espasmos (possivelmente relacionado à trombose); • Dermatológicas: alopecia, disestesia dos pés, eczema, equimoses inexplicadas, necrose cutânea (após injeção subcutânea profunda), placas eritematosas (relatos de caso), púrpura, urticária; • Endócrinas e metabólicas: hipercalemia (supressão da aldosterona), hiperlipidemia de rebote após a suspensão; • Gastrointestinais: constipação, hematêmese, náusea, vômito; • Geniturinárias: ereção frequente ou persistente;

	<ul style="list-style-type: none"> • Hematológicas: epistaxe, hemorragia, hemorragia adrenal, hemorragia ovariana, hemorragia retroperitoneal, sangramento gengival, sangue na urina, trombocitopenia; • Hepáticas: aumento de enzimas hepáticas (TGO/TGP); • Locais: irritação; ulceração e necrose cutâneas raramente foram relatadas com injeções subcutâneas profundas; a injeção intramuscular (não recomendada) está associada à alta incidência desses efeitos; • Neuromusculares e esqueléticas: neuropatia periférica, osteoporose (efeito da terapia crônica); • Oculares: conjuntivite (reação alérgica); • Respiratórias: asma, broncoespasmo (relatos de caso), hemoptise, hemorragia pulmonar, rinite; • SNC: calafrios, cefaleia, febre; • Miscelânea: reações alérgicas, reações anafilactóides. • Nota: foi relatada a ocorrência de trombocitopenia em incidência entre 0 e 30%. Estima-se que a trombocitopenia imunologicamente mediada induzida pela heparina ocorra entre 1 e 2% dos pacientes; é caracterizada pela queda progressiva da contagem plaquetária e, em alguns casos, por complicações tromboembólicas (necrose cutânea, embolia pulmonar, gangrena das extremidades, AVC ou infarto do miocárdio).
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A hemorragia é a complicação mais comum. Observar sinais e sintomas de sangramento. Os fatores de risco: endocardite bacteriana; distúrbios hemorrágicos congênitos ou adquiridos; doenças gastrintestinais ulcerativas ou angiodisplásicas ativas; hipertensão arterial grave não controlada; AVC hemorrágico; ou o uso logo após neurocirurgias, cirurgias da coluna ou oftalmológicas; pacientes tratados concomitantemente com inibidores plaquetários; condições associadas ao aumento da tendência hemorrágica (hemofilia, púrpura vascular); sangramento gastrintestinal recente; trombocitopenia ou defeitos de plaquetas; hepatopatias graves; retinopatia hipertensiva ou diabética; ou em pacientes submetidos a procedimentos invasivos; • Pode ocorrer trombocitopenia; reações de hipersensibilidade, osteoporose hipercalcemia; • A resistência à heparina pode ocorrer em pacientes com febre, trombose, tromboflebite, infecções com tendências trombóticas, câncer, que sofreram infarto do miocárdio e em pós-cirúrgicos.
<p>Fator de risco na gravidez</p>	<ul style="list-style-type: none"> • C

HIDRALAZINA/DINITRATO DE ISOSSORBIDA	
<p>Modo de administração</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral.

Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • O dinitrato de isossorbida é um vasodilatador que afeta artérias e veias. As suas propriedades dilatadoras resultam da liberação de óxido nítrico e da subsequente ativação da guanilil ciclase e relaxamento final do músculo liso vascular; • O cloridrato de hidralazina é um dilatador seletivo do músculo liso arterial. Dados em animais sugerem que a hidralazina também pode atenuar tolerância a nitratos.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Pico plasmático alcançados em 1 hora; • Meia-vida: aproximadamente 4 horas para hidralazina e 2 horas para dinitrato de isossorbida; • Concentrações plasmáticas máximas dos dois metabólitos ativos: aproximadamente 2 horas; • Cloridrato de hidralazina: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Absorção: cerca de 2/3 da dose foi absorvido em sujeitos hipertensos; ◦ Biodisponibilidade: em pacientes com insuficiência cardíaca, varia de 10 a 26%. • Dinitrato de isossorbida: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Absorção após administração oral: quase completa; ◦ Biodisponibilidade: cerca de 25%, mas altamente variável (10%-90%) devido ao metabolismo de primeira passagem e aumenta progressivamente durante a terapia crônica. • Distribuição: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cloridrato de hidralazina: Vd em pacientes com ICC: 2,2 L/kg; ◦ Dinitrato de isossorbida: Vd 2 a 4 L/kg. • Eliminação: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hidralazina: o metabolismo é a principal via de eliminação. Quantidades insignificantes de hidralazina inalterada são excretados na urina; ◦ Dinitrato de isossorbida: maior parte eliminada via renal como metabólitos conjugados.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes alérgicos a nitratos orgânicos; • Pacientes que estejam em tratamento com inibidores da PDE-5, como avanafil, sildenafil, tadalafil ou vardenafil. O uso concomitante pode causar hipotensão grave, síncope ou isquemia miocárdica; • Pacientes que estejam tomando o estimulador de guanilato ciclase solúvel (sGC) riociguat. O uso concomitante pode causar hipotensão.
Reações adversas	<p>As seguintes reações foram relatadas com o uso de cloridrato de hidralazina com dinitrato de isossorbida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios Cardíacos: palpitações; • Distúrbios do ouvido e do labirinto: zumbido, vertigem; • Distúrbios oculares: edema palpebral, visão turva; • Distúrbios gastrointestinais: desconforto abdominal, obstipação; • Distúrbios gerais e condições no local de administração: dor facial, rubor, desconforto torácico, dor torácica, edema periférico; • Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: dor nas

	<p>extremidades, mialgia;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios nervosos: disgeusia, hipoestesia, enxaqueca, síncope; • Distúrbios renais e urinários: cromatúria, síndrome renal pulmonar; • Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia; • Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama: disfunção erétil; • Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: eritema, hiperidrose, prurido, inchaço da face; <p>As seguintes reações foram relatadas com o uso de cloridrato de hidralazina ou dinitrato de isossorbida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distúrbios do sangue e do sistema linfático: discrasias sanguíneas, agranulocitose, púrpura, eosinofilia, esplenomegalia; • Distúrbios oculares: lacrimejamento, conjuntivite; • Distúrbios gastrointestinais: íleo paralítico; • Distúrbios hepatobiliares: hepatite; • Distúrbios psiquiátricos: reações psicóticas, desorientação; • Distúrbios renais e urinários: dificuldade em urinar.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão sintomática, particularmente com postura ereta, pode ocorrer mesmo com pequenas doses de medicamento. A hipotensão é mais provável ocorrer em pacientes com depleção de volume ou sal; • O cloridrato de hidralazina pode causar síndrome de lúpus eritematoso sistêmico induzida por fármaco. Os sintomas e os sinais geralmente regridem quando o cloridrato de hidralazina é descontinuado; • O cloridrato de hidralazina pode causar taquicardia e hipotensão potencialmente levando a isquemia miocárdica e angina, particularmente em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica; • O cloridrato de hidralazina tem sido associado a neurite periférica, evidenciada por parestesia, dormência e formigamento, que podem estar relacionados com um efeito antipiridoxina. A piridoxina deve ser adicionada à terapia com hidralazina/dinitrato de isossorbida se tais sintomas se desenvolverem.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C

HIDROCLOROTIAZIDA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Deve ser administrado com alimentos e evitar o uso após às 18 horas, para prevenir noctúria.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibe a reabsorção de sódio nos túbulos distais, aumentando a excreção de sódio e água, assim como de potássio e íons hidrogênio; • Sintomas leves de insuficiência cardíaca respondem rapidamente ao tratamento com tiazídicos em baixas doses associados à dieta

	<p>hipossódica. A introdução de doses elevadas de diuréticos de alça na fase inicial da doença é desnecessária e acarreta alterações da perfusão periférica, por diminuição aguda do volume plasmático e estimulação do SRAA, hiperaldosteronismo secundário e depleção urinária de potássio.</p>
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: diurese, aproximadamente 2 horas; • Efeito máximo: 4-6 horas; Duração: 6-12 horas; • Absorção: aproximadamente 50 a 80%; • Distribuição: 3,6-7,8 L/kg; • Ligação a proteínas: 68%; • Metabolismo: não metabolizada; • Biodisponibilidade: 50 a 80%; • Meia-vida de eliminação: 5,6-14,8 horas; • Tempo para atingir o pico: 1-2,5 horas; • Excreção: urina (como fármaco inalterado).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à hidroclorotiazida ou a qualquer componente da formulação, tiazídicos ou medicamentos derivados da sulfonamida; • Anúria; • Descompensação renal; • Gravidez.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: hipotensão arterial, hipotensão ortostática; ◦ Dermatológicas: fotossensibilidade; ◦ Endócrinas e metabólicas: hipocalcemia; ◦ Gastrointestinais: anorexia, desconforto epigástrico. • Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais); agranulocitose, alopecia, anemia aplástica, anemia hemolítica, comprometimento da função hepática, dermatite esfoliativa, eritema multiforme, hipercalcemia, insuficiência renal, leucopenia, miocardite alérgica, necrólise epidérmica tóxica, nefrite intersticial, pancreatite, pneumonite eosinofílica, reações alérgicas (podendo haver choque anafilático potencialmente letal), síndrome de Stevens-Johnson, sofrimento respiratório, trombocitopenia.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar na nefropatia grave (ineficaz). Podem ocorrer distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia, alcalose hipoclorêmica, hiponatremia); • Utilizar com cuidado na disfunção hepática grave; • A encefalopatia hepática pode ser causada por distúrbios eletrolíticos; • A gota pode ser desencadeada em determinados pacientes com história de gota, predisposição familiar ou insuficiência renal crônica; • Utilizar com cuidado em pacientes diabéticos; • Pode ocorrer alteração no controle da glicemia; • Podem ocorrer reações de hipersensibilidade e fotossensibilização; • Pode causar exacerbação ou ativação do Lúpus Eritematoso Sistêmico; • Utilizar com cuidado em pacientes com concentrações moderadas

	<p>ou altas de colesterol;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corrigir a hipocalcemia antes de iniciar a terapia.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • B (segundo o fabricante); • D (segundo a análise de especialistas).

INDAPAMIDA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral, pode ser ingerido com alimentos, preferencialmente pela manhã.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • O efeito diurético está localizado no segmento proximal do túbulo distal do néfron; • Parece não ter efeito importante sobre a taxa de filtração glomerular nem sobre o fluxo sanguíneo renal; • Como outros diuréticos, aumenta a excreção de sódio, cloreto e água, interferindo no transporte de íons sódio através do epitélio tubular renal.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: 1-2 horas; • Duração: até 36 horas; • Absorção: completa; • Ligação a proteínas, plasma: 71 a 79%; • Metabolismo: extensamente hepático; • Meia-vida de eliminação: 14-18 horas; • Tempo para atingir o pico: 2-2,5 horas; • Excreção: urina (aproximadamente 60%) em até 48 horas; fezes (aproximadamente 16 a 23%)
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à indapamida ou a qualquer componente da formulação, a tiazídicos ou medicamentos derivados da sulfonamida; • Anúria; • Descompensação renal; • Gravidez (baseando-se em análise de especialistas).
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: hipotensão ortostática, palpitação, rubor; ◦ Gastrointestinais: anorexia, cólicas, obstipação, diarreia, dor abdominal, irritação gástrica, náusea, perda de peso, ressecamento da boca, timpanismo, vômito; ◦ Geniturinárias: aumento da frequência miccional, noctúria, poliúria; ◦ Neuromusculares e esqueléticas: câimbras musculares, espasmos; ◦ Oculares: turvamento da visão; ◦ Respiratórias: rinorreia; ◦ SNC: agitação, ansiedade, cansaço, cefaleia, depressão, fadiga,

	<p>fraqueza, letargia, mal-estar, nervosismo, sensação de desmaio, sonolência, tontura, vertigem.</p> <ul style="list-style-type: none"> Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais): angeite necrotizante, glicosúria, hipercalcemia, hiperglicemia, hiperuricemia, impotência, pancreatite, púrpura, redução da libido, vasculite, vasculite cutânea.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar com cuidado em pacientes com nefropatia grave, disfunção hepática grave, diabéticos ou concentração moderada ou alta de colesterol; Podem ocorrer distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, alcalose hipoclorêmica, hiponatremia), fotossensibilização ou exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico; A gota pode ser desencadeada em certos pacientes com história, predisposição familiar ou insuficiência renal crônica; O uso em pacientes com alergia a tiazídicos ou sulfonamidas é contraindicado na bula do produto; no entanto, há risco de reação cruzada em pacientes com alergia a quaisquer desses componentes; evitar o uso quando a reação prévia tiver sido grave. Suspender caso sejam observados sinais de hipersensibilidade.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> B (segundo o fabricante); D (segundo a análise de especialistas).

IVABRADINA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> Via oral; A ingestão dos comprimidos durante as refeições é recomendada a fim de diminuir a variabilidade intraindividual à exposição plasmática.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> Agente redutor da frequência cardíaca, age por meio da inibição seletiva e específica da corrente marca-passo que controla a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinusal e regula a frequência cardíaca; Os efeitos cardíacos são específicos do nódulo sinusal sem efeito nos tempos de condução intra-atrial, atrioventricular ou intraventricular, nem sobre a contratilidade miocárdica ou sobre a repolarização ventricular; Pode interagir com a corrente retiniana que se assemelha à corrente cardíaca. Ela participa na resolução temporal do sistema visual, reduzindo a resposta da retina a estímulos de luz brilhante; Em circunstâncias desencadeantes (por exemplo, alterações repentinas da luminosidade), a inibição parcial da corrente pela ivabradina justifica os fenômenos luminosos que podem ser ocasionalmente apresentados pelos pacientes.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> Altamente solúvel em água (>10 mg/ml); O derivado N-demetilado da ivabradina foi identificado como o

	<p>principal metabólito ativo em humanos;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absorção: rápida e quase completamente absorvida após administração oral; • Pico de concentração plasmática: aproximadamente 1 hora em jejum; • Biodisponibilidade: aproximadamente 40. Alimentos retardam a absorção em cerca de 1 hora e aumentam a exposição plasmática de 20 a 30%; • Ligação às proteínas plasmáticas: aproximadamente 70%; • Distribuição: volume de distribuição no estado de equilíbrio é próximo de 100 L; • Biotransformação: metabolizada pelo intestino e pelo fígado. O metabólito ativo N-demetilado possui exposição de cerca de 40% do composto original; • Eliminação: meia-vida plasmática principal de 2 horas (70-75 % da ASC) e meia-vida efetiva de 11 horas; • Excreção dos metabólitos pelas fezes e urina. Cerca de 4 % da dose oral é excretada sob a forma inalterada na urina.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à ivabradina ou a qualquer um dos componentes da fórmula; • Frequência cardíaca em repouso abaixo de 70 batimentos por minuto antes do tratamento; • Choque cardiogênico; • Infarto agudo do miocárdio; • Hipotensão grave (<90/50 mmHg); • Insuficiência hepática grave; • Síndrome do nódulo sinusal; • Bloqueio sino-atrial; • Insuficiência cardíaca aguda ou instável; • Pacientes dependentes de marca-passo (frequência cardíaca imposta exclusivamente pelo marca-passo); • Angina instável; • Bloqueio atrioventricular de 3º grau; • Associação com potentes inibidores do citocromo P450 3A4, tais como os antifúngicos azol (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina via oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona; • Associação com verapamil ou diltiazem que são inibidores moderados do CYP3A4 com propriedades de redução da frequência cardíaca; • Gravidez, lactação e mulheres em idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos adequados.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Muito comuns (maior que 1/10): fenômenos luminosos (fosfenos); • Comuns (maior que 1/100 e menor que 1/10): dor de cabeça, geralmente durante o primeiro mês de tratamento, tonturas, visão turva, bradicardia, bloqueio atrioventricular de 1º grau, extra-sístoles

	<p>ventricular, fibrilação atrial, pressão arterial não controlada;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incomuns (maior que 1/1.000 e menor que 1/100): síncope, hipotensão e fadiga (possivelmente relacionadas a bradicardia), eosinofilia, hiperuricemia, diplopia, alteração visual, vertigem, palpitações extra-sístoles supraventriculares, dispnéia, náusea, obstipação, diarreia, dor abdominal, angioedema, erupção cutânea, câimbras musculares, astenia, creatinina elevada no sangue, ECG com intervalo QT prolongado; • Raras (maior que 1/10.000 e menor que 1/1.000): eritema, prurido, urticária, mal-estar geral (possivelmente relacionadas a bradicardia); • Muito raras (menor que 1/10.000): bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus, síndrome do nó sinoatrial.
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Não iniciar o tratamento em pacientes que possuem frequência cardíaca em repouso inferior a 70 bpm. Ajustar a dose se a frequência cardíaca em repouso diminuir persistentemente para menos de 50 bpm ou se o paciente apresentar sintomas relacionados à bradicardia (tonturas, fadiga ou hipotensão). Descontinuar se a frequência cardíaca abaixo de 50 bpm ou os sintomas de bradicardia persistirem; • Não é eficaz no tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas e provavelmente perde sua eficácia quando ocorre uma taquiarritmia; • Não recomendada em pacientes com fibrilação atrial ou outras arritmias cardíacas que interferem no funcionamento do nódulo sinusal; em pacientes com bloqueio átrio-ventricular de 2º grau; imediatamente após um AVC, uma vez que não existem dados disponíveis nessa situação; • Utilizar com cautela em pacientes com hipotensão leve a moderada; síndrome do intervalo QT congênito ou tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT; • Monitorar pacientes insuficientes cardíacos crônicos com defeitos na condução intraventricular e com dissincronia ventricular; • Nenhuma questão de segurança foi levantada com a associação com nitratos e bloqueadores dos canais do cálcio diidropiridínicos, tal como o anlodipino; • Insuficiência cardíaca crônica deve ser estável antes de se considerar o tratamento com ivabradina. Deve ser usada com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca com classificação funcional NYHA IV, devido à quantidade limitada de dados nesta população; • A interrupção deve ser considerada se ocorrer alguma deterioração inesperada da função visual. Recomenda-se precaução em pacientes com retinite pigmentosa; • Pacientes hipertensos que requerem modificações no tratamento da pressão arterial; • Mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados durante o tratamento.
<p>Fator de risco na gravidez</p>	<ul style="list-style-type: none"> • C

LEVOSIMENDANA

Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> Via endovenosa.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> Agente sensibilizador de cálcio, que aumenta a contratilidade cardíaca pela intensificação da sensibilidade do miocárdio ao cálcio; Produz efeitos inotrópicos positivos que são independentes dos receptores beta ou AMP-cíclico; Tem efeito vasodilatador, através da abertura dos canais de potássio sensíveis a ATP na musculatura lisa vascular, o que resulta no relaxamento da musculatura lisa; A combinação das ações inotrópica e vasodilatadora resulta em uma maior força contrátil com redução na pré-carga e pós-carga miocárdica.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> Volume de distribuição: aproximadamente 0,2 L/kg. Ligação às proteínas plasmáticas: de 97% a 98%, principalmente à albumina; Metabólitos: OR-1855 (39%) e OR-1896 (42%); Metabolismo: aproximadamente 5% da dose é metabolizada no intestino; Eliminação: a depuração é de cerca de 3,0 mL/min/kg e a meia-vida é de cerca de 1 hora. Os metabólitos circulantes OR-1855 e OR-1896 são formados e eliminados lentamente, com meias-vidas de cerca de 75-80 horas; Picos de concentrações plasmáticas para OR-1855 e OR-1896 são alcançados aproximadamente 48 horas após o término da infusão; Excreção: 54% na urina e 44% nas fezes. Mais de 95% da dose é excretada em uma semana.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com hipersensibilidade a levosimendana ou a qualquer um dos excipientes da fórmula; Pacientes com hipotensão grave, taquicardia e obstruções mecânicas importantes que afetem o preenchimento e/ou o esvaziamento ventricular; Pacientes com comprometimento renal grave (clearance de creatinina menor do que 30 mL/min), comprometimento hepático grave e histórico de Torsades de Pointes.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> Reação muito comum (> 1/10): dor de cabeça, taquicardia ventricular, hipotensão; Reação comum (> 1/100, e < 1/10): hipocalcemia, insônia, tontura, fibrilação atrial, taquicardia, extrassístoles ventriculares, insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, náusea, vômitos, constipação, diarreia, diminuição da hemoglobina; Reações adversas pós-comercialização: fibrilação ventricular. A frequência dos eventos adversos no período de pós-comercialização é desconhecida.

Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar com cautela em pacientes com baixa pressão sanguínea sistólica ou diastólica, pacientes com risco de episódios de hipotensão; pacientes com taquicardia, fibrilação atrial com resposta ventricular rápida ou arritmia com potencial risco de morte; pacientes com comprometimento renal ou hepático leve a moderado; quando utilizado com outras drogas vasoativas intravenosas devido ao potencial aumento do risco de hipotensão; • Corrigir hipovolemia grave antes da infusão. Se forem observadas alterações excessivas na pressão sanguínea ou na frequência cardíaca, a taxa de infusão deve ser reduzida ou descontinuada; • Utilizar com cautela e sob monitoração cuidadosa por ECG em pacientes com isquemia coronariana em andamento, intervalo QTc longo de qualquer etiologia, ou quando administrado concomitantemente com produtos medicinais que prolongam o intervalo QTc; • Gestação: somente deve ser usado em mulheres grávidas se os possíveis benefícios justificarem os possíveis riscos ao feto; • Lactação: mulheres recebendo levosimendana não devem amamentar para evitar potenciais efeitos adversos cardiovasculares no lactente; • Esse medicamento pode ser prejudicial para quem sofre de alcoolismo. A quantidade de álcool neste medicamento pode alterar os efeitos de outros medicamentos.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C

LISINOPRIL	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser administrado com ou sem alimentos.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição competitiva da ECA; • A menor conversão de angiotensina I em angiotensina II inibe a vasoconstrição, resultando em um aumento da renina plasmática e redução da secreção de aldosterona; • Outro mecanismo do SNC pode estar associado à hipotensão, pois a angiotensina II é capaz de aumentar o efeito adrenérgico do SNC. As calcitreínas vasoativas, que são polipeptídeo, transformam-se em hormônios ativos por iECA, como resultado há diminuição da pressão arterial.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: 1 hora; • Efeito máximo: hipotensor oral, aproximadamente 6 horas; • Absorção: bem absorvido, não é afetado por alimentos; • Ligação às proteínas: 25%; • Excreção: principalmente pela urina (como fármaco inalterado);

Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Estenose bilateral da artéria renal; • Hipersensibilidade ao lisinopril ou a qualquer componente da formulação; • Angioedema relacionado ao tratamento prévio com iECA.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: hipotensão arterial (1 a 4%), hipotensão ortostática (1%); ◦ Dermatológicas: rash cutâneo (1 a 2%); ◦ Endócrinas e metabólicas: hipercalemia (2 a 5%); ◦ Gastrointestinais: diarreia (3 a 4%), dor abdominal (2%), vômito (1%); ◦ Geniturinárias: impotência (1%); ◦ Hematológicas: redução da hemoglobina (pequena); ◦ Neuromusculares e esqueléticas: dor torácica (3%), fraqueza (1%); ◦ Renais: aumento de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) (2%); deterioração da função renal bilateral ou hipovolemia; aumento da creatinina sérica (frequentemente passageiro); ◦ Respiratórias: tosse (4 a 9%), infecção de vias aéreas superiores (1 a 2%); ◦ SNC: tontura (5 a 12%), cefaleia (4 a 6%) fadiga (3%). • Menor do que 1% (reações importantes ou potencialmente letais): acidente vascular, alopecia, angioedema, anúria, arritmia, artralgia, artrite, asma, ataque isquêmico passageiro, ataxia, aumento das bilirrubinas, aumento de transaminases, azotemia, broncoespasmo, derrame pleural, edema periférico, embolia pulmonar, fotossensibilidade, gota, hepatite, hipercalemia, hiponatremia, hipotensão ortostática, icterícia (colestática), infarto do miocárdio, infiltrados, insuficiência renal aguda, lúpus eritematoso, sistêmico, necrólise epidérmica tóxica, necrose hepática, neuropatia periférica, neutropenia, oligúria, pancreatite, parada cardíaca, parestesia, pênfigo, perda da visão, reações anafilatóides, redução da libido, síndrome de trombocitopenia, urticária, vasculite, vertigem. Ademais, foi relatada uma síndrome que pode incluir febre, mialgia, artralgia, nefrite intersticial, vasculite, rash cutâneo, eosinofilia, anticorpo antinuclear positivo e VHS elevado com uso de iECA.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Pode acontecer reações anafiláticas e anafilatóides; • Pode acontecer angioedema em qualquer etapa do tratamento, especialmente após a primeira dose, por isso é aconselhável que a terapia seja iniciada com doses menores. Pode envolver a cabeça e pescoço por meio das vias aéreas e o intestino, manifestando-se por meio da dor abdominal; • Necessário monitorar especialmente a língua, glote ou a laringe à medida que estejam associadas à obstrução das vias aéreas; • iECA podem estar associados a lesão e morte fetal quando utilizados no segundo ou terceiro trimestre de gestação, devendo haver suspensão assim que descoberta a gestação; • A pressão arterial deve ser acompanhada atentamente após a

	<p>primeira dose por risco de hipotensão arterial, especialmente em pacientes com depleção de volume;</p> <ul style="list-style-type: none"> • É indispensável o ajuste de dose em caso de comprometimento da função renal; • É necessário cautela na utilização em pacientes com hipovolemia; doenças vasculares do colágeno; estenose valvar, em especial estenose aórtica, ou antes, durante ou após a anestesia; • Pode acontecer hipercalemia; • Dentre os fatores de risco estão disfunção renal, diabetes <i>mellitus</i>, uso simultâneo de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio e/ou sais de potássio, deve-se utilizar o medicamento com atenção em uso concomitante com esses agentes e os níveis de potássio devem ser acompanhados; • Deve-se evitar aumento súbito de dose porque pode resultar em insuficiência renal. • Toxicidades incomuns associadas aos iECA incluem icterícia colestática (podendo progredir para necrose hepática) e neuropatia ou agranulocitose com hiperplasia mieloide. Pode estar relacionado à deterioração da função renal e/ou alimentos da creatinina sérica, principalmente pacientes que dependem do SRAA; • Deve haver cautela quando utilizado em pacientes que possuam estenose arterial e na insuficiência renal unilateral já existente; • Se o paciente apresentar comprometimento da função renal com adição da contagem leucocitária de referência com contagem diferencial, aconselha-se acompanhar esse paciente por pelo menos 3 meses; • Foram observadas reações de hipersensibilidade durante a hemodiálise com membranas de diálise de alto fluxo; • A segurança e eficácia não foram testadas em crianças menores de 6 anos.
<p>Fator de risco na gravidez</p>	<ul style="list-style-type: none"> • C (primeiro trimestre); • D (segundo e terceiro trimestres).

<p style="text-align: center;">LOSARTANA</p>	
<p>Modo de administração</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser administrado com ou sem alimentos.
<p>Mecanismo de ação</p>	<ul style="list-style-type: none"> • É um antagonista não peptídeo seletivo e competitivo de angiotensina II; • A losartana é capaz de bloquear os efeitos de vasoconstrição e secreção de aldosterona e angiotensina II; • Os antagonistas de receptores AT II podem induzir a uma inibição mais completa do SRAA que os iECA, pois não afetam a resposta à

	<p>bradicinina e provavelmente estão menos associados à reposta não relacionados ao SRAA (exemplificando, tosse e angioedema);</p> <ul style="list-style-type: none"> • A losartana é capaz de aumentar o fluxo urinário e, além disso, como natriurético e caliurético, aumenta a excreção de cloreto, magnésio, ácido úrico, cálcio e fosfato.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: 6 horas; • Distribuição: Vd: Losartana: 34; E-3174: 12L; não atravessa a barreira hematoencefálica; • Ligação a proteínas plasmáticas: alta; • Metabolismo: hepático (14%), via CYP2C6 e 3A4, no metabólito ativo E-3174 (40 vezes mais potente que a losartana); extenso efeito de primeira passagem; • Biodisponibilidade: 25 a 33%; a biodisponibilidade do E-3174 é cerca de 4 vezes maior que a da losartana; • Meia-vida de eliminação: Losartana: 1,5-2 horas; E-3174: 6-9 horas; • Tempo para atingir o pico: Losartana: 1 hora; E-3174: 3-4 horas; • Excreção: urina (4% como fármaco inalterado, 6% como metabólito ativo); • <i>Clearance</i>: Plasma: Losartana: 600mL/min; Metabólito ativo: 50mL/min.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade aos componentes da fórmula; • Hipersensibilidade a outros antagonistas do receptor de angiotensina II; • Estenose da artéria renal bilateral; • Gravidez.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Maior que 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: dor torácica (12% na nefropatia diabética); ◦ Endócrinas: hipoglicemia (14% na nefropatia diabética); ◦ Gastrointestinais: diarreia (2% na hipotensão arterial a 15% na nefropatia diabética); ◦ Geniturinárias: ITU (13% na nefropatia diabética); ◦ Hematológicas: anemia (14% na nefropatia diabética); ◦ Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza (14% na nefropatia diabética), dorsalgia ou lombalgia: (2% na hipotensão arterial a 12% na nefropatia diabética); ◦ Respiratórias: tosse (menor ou igual à 3% 11%; similar ao placebo: incidência mais alta em pacientes com tosse prévia relacionada à terapia com iECA); ◦ SNC: fadiga (14% na nefropatia diabética). • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovascular: hipotensão arterial (7% na nefropatia diabética), hipotensão ortostática (4% na hipotensão arterial e na nefropatia diabética), hipotensão arterial relacionado à primeira dose (relacionado à dose menor que 1% com 50 mg, 2% com 100mg); ◦ Dermatológicas: celulite (7% na nefropatia diabética); ◦ Endócrinas: hipercalemia (menor que 1% na hipotensão arterial a 7% na nefropatia diabética); ◦ Gastrointestinais: gastrite (5% na neuropatia diabética), ganho

	<p>de peso (4% na nefropatia diabética), dispepsia (1 a 4%), dor abdominal (2%), náusea (1%);</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza muscular (7% na nefropatia diabética), gonialgia (5% na nefropatia diabética), dor nos membros inferiores (1 a 5%) câimbras musculares (1%), mialgia (1%); ◦ Respiratórias: bronquite (10% na nefropatia diabética), infecção das vias aéreas superiores (8%), sinusite (1% na hipertensão arterial a 6% na nefropatia diabética), congestão nasal (2%); ◦ SNC: hipoestasia (5% na nefropatia diabética), febre (4% na nefropatia diabética), tontura (4%), insônia (1%); ◦ Miscelânea: síndrome similar à gripe (10% na nefropatia diabética), infecção (5% na nefropatia diabética); <ul style="list-style-type: none"> • Maior que 1% mas com frequência menor ou igual à do placebo: cefaleia, dor abdominal, edema, faringite, náusea; • Menor do que 1% (reações importantes ou potencialmente letais): acidente vascular, alopecia, anemia, angina, angioedema, arritmia, bloqueio atrioventricular (segundo grau), comprometimento renal (pacientes dependentes do SRAA), depressão, disgeusia, dispnéia, distúrbio do pânico, eritrodermia, fotossensibilidade, gota, hepatite, hipercalemia, hipotermia, impotência, infarto do miocárdio, neuropatia periférica, pancreatite, parestesia, psicose aguda com delírios paranoides, purpura de Henoch-Schölein, rabdomiólise (rara), rash cutâneo maculopapular, síncope, trombocitopenia (rara), urticária, vasculite, vertigem.
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os fármacos que agem sobre o SRAA podem causar dano e morte fetal, quando utilizados no segundo e terceiro trimestre, sendo assim devem ser interrompidos assim que a gestação for descoberta; • Deve ser utilizado com cautela e com menor dose em pacientes com depleção de volume, sendo assim, aconselha-se tratar primeiramente a depleção; • Utilizar com ponderação em pacientes estenose aórtica ou mitral importante e insuficiência renal preexistente; • Pode provocar hipercalemia, portando recomenda-se evitar suplementos de potássio; • Pode estar relacionado à deterioração renal e/ou aumentos séricos da creatinina, em particular, pacientes com baixo com baixo fluxo renal (exemplificando estenose arterial renal, insuficiência cardíaca), tal qual que a taxa de filtração glomerular seja dependente da vasoconstrição arteriolar eferente causada pela angiotensina II; • Aconselha-se cautela para pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral para evitar a redução da função renal, pois há risco de deterioração da função renal, a não ser que os benefícios superem os riscos; • Aconselha-se cautela com pacientes que tenham insuficiência renal preexistente; • A biodisponibilidade da losartana (não considerando o metabólito ativo) é em torno de 50% maior em indivíduos com Clcr,30 mL/min e

	<p>são dobradas em pacientes com hemodiálise;</p> <ul style="list-style-type: none"> • A qualquer momento do tratamento pode acontecer angioedema principalmente na primeira dose (raramente), sendo capaz de envolver cabeça e pescoço (com capacidade de comprometer as vias aéreas) ou o intestino (por meio de dor abdominal); • Pacientes com angioedema idiopático, hereditário ou associado à terapia prévia com iECA podem apresentar maior risco. Talvez seja necessário o acompanhamento prolongado e frequentes desses pacientes, em especial se envolver língua, a glote ou a laringe, se associados ao à obstrução das vias aéreas. O tratamento precoce e agressivo é crítico, pode ser necessário a administração intramuscular de epinefrina; • Quando utilizada para diminuir o risco de AVC em pacientes com hipertensão arterial e hipertrofia do ventricular esquerda, a losartana pode ser ineficaz em indivíduos afro-americanos; • Deve ter cautela em pacientes com disfunção hepática, sendo que o ajuste na dose pode ser necessário; • A segurança e eficácia para crianças menores de 6 anos não foram estabelecidas.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C (primeiro trimestre); • D (segundo e terceiro trimestres).

MILRINONA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Endovenoso em bomba de infusão.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor seletivo de fosfodiesterase no tecido cardíaco e vascular, acarretando vasodilatação e efeitos inotrópicos com baixa atividade cronotrópica.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: endovenoso: 5-15 minutos; • Distribuição: Vdss: 0,32-0,45 L/kg; • Ligaçã o a proteínas: aproximadamente 70%; • Metabolismo: hepático (12%); • Meia-vida de eliminação: aproximadamente 2,5 horas; • Excreção: urina (85% como droga inalterada) em até 24 horas; a secreção tubular ativa é a via de eliminação principal para a milrinona.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à milrinona, inanrinona ou a qualquer componente da fórmula; • Uso concomitante de inanrinona.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • 10%: Cardiovasculares: arritmia ventricular (ectopia: 9%; taquicardia não supraventricular: 3%; taquicardia ventricular sustentada: 1%; fibrilação ventricular: menor que 1%).

	<ul style="list-style-type: none"> • 1% a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: arritmia supraventricular (4%), hipotensão arterial (3%), dor torácica e/ou angina (1%); ◦ SNC: cefaleia (3%). • Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais): anafilaxia, anormalidades da função hepática, broncoespasmo, fibrilação atrial, fibrilação ventricular, hipocalemia, infarto do miocárdio, rash cutâneo, reação no local a injeção, torsade de pointes, tremores, trombocitopenia.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar na aortopatia obstrutiva grave ou valvopatia pulmonar, história de arritmias ventriculares; fibrilação e/ou <i>flutter</i> atrial; • Arritmias potencialmente letais foram pouco frequentes e têm sido associadas a arritmias preexistentes, anormalidades metabólicas, níveis anormais de digoxina e inserção de cateter; • Observar atentamente a ocorrência de hipotensão arterial; • Pode agravar a obstrução das vias de saída na estenose subaórtica hipertrófica. Monitorizar atentamente durante a infusão. Assegurar que a taxa ventricular seja controlada na fibrilação e/ou no <i>flutter</i> atrial antes de iniciar a terapia; • Não recomendado para o uso em pacientes com infarto agudo do miocárdio; • Suspender a terapia se ocorrerem elevações nas provas de função hepática e sintomas clínicos de hepatotoxicidade; • Monitorar e corrigir problemas hidroeletrólíticos. Ajustar a dose na disfunção renal.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C.

NEBIVOLOL	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser ingerido com alimentos ou em jejum.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Betabloqueador de terceira geração, combinando um bloqueio seletivo de receptor Beta₁-adrenérgico com uma propriedade vasodilatadora, mediada pela L-arginina/NO (óxido nítrico); • Previne o aumento da frequência cardíaca, controla a força de bombeamento do coração e também exerce uma ação de dilatação nos vasos sanguíneos, o que também contribui para reduzir a pressão sanguínea.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Absorção: ambos os enantiômeros são rapidamente absorvidos; • Concentração plasmática de pico: de 0,5 a 2 horas; • Biodisponibilidade: oral, em média de 12%; • Meia-vida de eliminação dos enantiômeros: em média, 10 horas

	<p>(metabolizadores rápidos) e aproximadamente 3-5 vezes mais lona nos metabolizadores lentos;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ligação às proteínas plasmáticas: 98,1% para o SRRR-nebivolol e 97,9% para o RSSS-nebivolol; • Excreção: Uma semana após a administração, 38% da dose é excretada na urina e 48% nas fezes. A excreção urinária de nebivolol inalterado é inferior a 0,5% da dose.
<p>Contraindicações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes da formulação; • Insuficiência ou função hepática diminuída; • Insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico ou episódios de descompensação da insuficiência cardíaca que requererem terapêutica inotrópica por via endovenosa; • Doença do nó sinusal, incluindo o bloqueio sino-auricular; • Bloqueio cardíaco de segundo e terceiro grau (sem marca passo); • História de broncoespasmo e asma; • Feocromocitoma não tratado; • Acidose metabólica; • Bradicardia (frequência cardíaca menor que 60 bpm antes do início do tratamento); • Hipotensão arterial (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg); • Perturbações circulatórias periféricas graves.
<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • As reações adversas mais frequentes nos pacientes com insuficiência cardíaca medicados com nebivolol foram: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Bradicardia e tonturas (11%); ◦ Agravamento da insuficiência cardíaca (5,8%); ◦ Hipotensão postural (2,1%); ◦ Intolerância ao medicamento (1,6%); ◦ Bloqueio atrioventricular de primeiro grau (1,4%); ◦ Edema dos membros inferiores (1,0%). • Efeitos adversos identificados por notificação espontânea sem estimar frequência ou estabelecer relação causal com o uso de cloridrato de nebivolol: função hepática anormal (incluindo aumento de TGO, TGP e bilirrubina), edema pulmonar agudo, insuficiência renal aguda, infarto do miocárdio, sonolência e trombocitopenia.
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A manutenção do bloqueio beta reduz o risco de arritmias durante a indução e intubação; • A terapia deve ser interrompida pelo menos 24 horas antes de cirurgias; • Em geral, não deve ser administrado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva não tratada, a não ser que a sua situação tenha sido estabilizada; • Em pacientes com doença cardíaca isquêmica, interromper o tratamento gradualmente, isto é, durante 1 - 2 semanas. Se for necessária terapia de substituição, iniciar ao mesmo tempo para evitar exacerbação de angina de peito;

	<ul style="list-style-type: none"> • Os bloqueadores beta-adrenérgicos podem induzir bradicardia; se a frequência cardíaca diminuir para menos de 50-55 batimentos por minuto em repouso e/ou o paciente apresentar sintomas sugestivos de bradicardia, a posologia deve ser reduzida; • Os bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser usados com precaução em pacientes: <ul style="list-style-type: none"> ◦ com distúrbios circulatórios periféricos (doença ou síndrome de Raynaud, claudicação intermitente); ◦ com bloqueio cardíaco de primeiro grau; ◦ com angina de Prinzmetal. • Não é recomendado a associação de nebivolol com bloqueadores dos canais de cálcio do tipo verapamil e diltiazem ou com medicamentos antiarrítmicos de classe I e com medicamentos hipotensores de ação central; • Utilizar com cautela em pacientes diabéticos; com doenças pulmonares obstrutivas crônicas; • Os betabloqueadores podem mascarar os sintomas de taquicardia no hipertireoidismo e de hipoglicemia; • Pacientes com história de psoríase só devem tomar bloqueadores beta-adrenérgicos após cuidadosa avaliação; • A descontinuação do tratamento não deve ser feita abruptamente, a não ser que claramente indicada.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C

NITROGLICERINA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Endovenoso. • Frequentemente, ocorre tolerância hemodinâmica e antianginosa em até 24-48 horas de administração contínua de nitrato. É recomendado intervalo sem nitrato (10-12 horas/dia) para evitar o desenvolvimento de tolerância, reduzir a dose gradualmente em pacientes que utilizam nitroglicerina durante um período prolongado para evitar a reação de abstinência.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Atua relaxando a musculatura lisa, produzindo efeito vasodilatador sobre veias e artérias periféricas com efeitos mais proeminentes sobre as veias; • Reduz principalmente a demanda de oxigênio cardíaco, diminuindo a pré-carga (pressão diastólica final ventricular esquerda); pode reduzir modestamente a pós-carga; dilata artérias coronarianas e aumenta o fluxo colateral para regiões isquêmicas.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: gotejamento endovenoso: imediato; • Efeito máximo: gotejamento endovenoso: imediata;

	<ul style="list-style-type: none"> • Duração: gotejamento endovenoso: 3-5 minutos; • Ligação a proteínas: 60%; • Metabolismo: extenso efeito de primeira passagem; • Meia-vida de eliminação: 1-4 minutos; • Excreção: urina (como metabólitos inativos).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade a nitratos orgânicos; hipersensibilidade à isossorbida, nitroglicerina ou a qualquer componente da formulação; • Uso concomitante com inibidores de FDE-5 (sildenafil, tadalafila ou vardenafila); • Glaucoma de ângulo fechado (a pressão intraocular pode aumentar); • Traumatismo cranioencefálico ou hemorragia cerebral (aumento da pressão intracraniana); • Anemia grave.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: hipotensão arterial (4%), piora da angina (2%), edema periférico, hipotensão postural, rubor, taquicardia; • Gastrointestinais: incontinência intestinal, náusea, vômito, xerostomia; • Geniturinárias: incontinência urinária; • Oculares: turvamento da visão; • SNC: cefaleia (mais comum; 50 a 63%), sensação de desmaio (6%), síncope (4%), tontura; • Miscelânea: diaforese; • Menor que 1% (limitadas às reações importantes ou potencialmente letais): agitação, choque, colapso cardiovascular, dermatite esfoliativa, fraqueza, hipertensão arterial de rebote, irritação no local da aplicação (adesivo), metemoglobinemia (rara, overdose), palidez, palpitação, rash cutâneo, reações alérgicas, vertigem
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ocorrer hipotensão arterial grave, hipotensão ortostática; • Utilizar com cuidado em pacientes com depleção de volume, hipotensão arterial e infarto ventricular direito; • A bradicardia paradoxal e a piora da angina de peito podem acompanhar a hipotensão arterial; • Evitar o uso de agentes de ação longa no IAM ou na ICC; a reversão não é fácil; • O nitrato pode agravar a angina causada pela miocardiopatia hipertrófica; • Evitar o uso concomitante com inibidores da FDE-5; • A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C.

NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via endovenosa em bomba de infusão contínua.
------------------------------	--

Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Causa vasodilatação periférica pela ação direta sobre a musculatura lisa venosa e arteriolar, reduzindo conseqüentemente a resistência periférica; • Aumenta o débito cardíaco, reduzindo a pós-carga; • Reduz a impedância aórtica e ventricular esquerda.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: redução da pressão arterial em menos de 2 minutos; • Duração: 1-10 minutos; • Metabolismo: o nitroprussiato é convertido em íons cianeto na corrente sanguínea; decompõe-se em ácido prússico que, em presença do doador de enxofre, é convertido em tiocianato (sistemas hepático e renal da rodanase); • Meia-vida de eliminação: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Medicamento original: acima de 10 minutos; ◦ Tiocianato: 2,7-7 dias. • Excreção: urina (como tiocianato).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao nitroprussiato ou a qualquer componente da formulação; • Tratamento da hipertensão arterial compensatória (coarctação da aorta, shunt arteriovenoso); • Alta insuficiência de débito; • Atrofia congênita do nervo óptico ou ambliopia (redução da visão) causada pelo tabaco.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Auditivas: zumbido; ◦ Cardiovasculares: desconforto substernal, palpitação, resposta hipotensiva excessiva; ◦ Endócrinas e metabólicas: supressão da tireoide; ◦ Gastrointestinais: náusea, vômito; ◦ Neuromusculares e esqueléticas: espasmo muscular, fraqueza; ◦ Respiratórias: hipóxia; ◦ SNC: agitação, cefaleia, desorientação, psicose; ◦ Miscelânea: diaforese, toxicidade por tiocianato.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • É necessária a monitorização continua da pressão arterial; • Exceto quando utilizado brevemente ou numa baixa taxa de infusão (menor que 2 mcg/kg/minuto), o nitroprussiato dá origem a uma grande quantidade de cianeto. • Não utilizar a dose máxima por mais de 10 minutos; se a pressão arterial não for controlada, suspender a infusão; • Monitorizar a toxicidade por cianeto por meio do equilíbrio ácido-básico e da concentração de oxigênio venoso; • Utilizar com cuidado em pacientes com aumento da pressão intracraniana (traumatismo cranioencefálico, hemorragia cerebral), comprometimento renal grave, insuficiência hepática, hipotireoidismo; • Utilizar apenas como infusão com soro glicosado; • Quantidades excessivas de nitroprussiato podem causar toxicidade por cianeto (geralmente em pacientes com diminuição da função

	<p>hepática) ou toxicidade por tiocianato (geralmente em pacientes com diminuição da função renal ou naqueles com função renal normal, mas submetidos a infusões prolongadas de nitroprussiato).</p>
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C.

NOREPINEFRINA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Infusão endovenosa.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula receptores adrenérgicos beta1 e alfa, causando aumento da contratilidade e da frequência cardíaca, assim como vasoconstrição e, conseqüentemente, aumenta a pressão arterial sistêmica e o fluxo sanguíneo coronariano; os efeitos clínicos alfa (vasoconstrição) são maiores que os efeitos beta (efeitos inotrópicos e cronotrópicos).
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: muito rápido; • Duração: vasopressor: 1-2 minutos; • Metabolismo: Via catecol-o-meiltransferase (COMT) e monoamina oxidase (MAO); • Excreção: urina (84 a 96% como metabólitos inativos).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade a norepinefrina, bissulfitos (contém metabissulfito) ou a qualquer componente da formulação; • Hipotensão arterial devido à hipovolemia, exceto como medida de emergência para manter a perfusão coronariana e cerebral até que o volume possa ser repostado; • Trombose vascular mesentérica ou periférica, exceto se for utilizada como medida salvadora; durante a anestesia com ciclopropano ou halotano (risco de arritmias ventriculares); • O <i>Institute for Safe Medication Practices (ISMP)</i> inclui este medicamento na lista daqueles que apresentam maior risco de causar dano significativo ao paciente quando utilizados incorretamente.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares: arritmia, bradicardia, isquemia periférica (digital); • Locais: necrose cutânea (devido ao extravasamento); • Respiratórias: dificuldade respiratória, dispneia; • SNC: ansiedade, cefaleia (passageira).
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Garantir volume circulatório adequado para minimizar a necessidade de vasoconstritores; • Evitar a hipertensão arterial; monitorizar a pressão arterial

	<p>atentamente e ajustar a taxa de infusão;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar com extremo cuidado em pacientes que fazem uso de inibidores da MAO. Evitar o extravasamento; quando possível, infundir numa veia grande; • Evitar a infusão em veias dos membros inferiores. Observar atentamente o local da infusão. Se ocorrer extravasamento, infiltrar a área com fentolamina diluída (5-10 mg em 10-15 mL de soro fisiológico) com uma agulha hipodérmica fina; • A fentolamina deve ser administrada o mais breve possível após o extravasamento ter sido detectado. O produto pode conter metabissulfito de sódio.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • C

PERINDOPRIL	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Preferencialmente pela manhã.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidor competitivo da ECA; • Pró-fármaco que atua como intermediário ativo do perindoprilate; • Impossibilita a conversão de angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor, resulta em níveis mais baixos de renina plasmática que por sua vez diminui a secreção de aldosterona.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: efeito máximo em 1-2 horas; • Distribuição: pequenas quantidades presentes no leite materno; • Ligação as proteínas: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Perindopril: 60%; ◦ Perindoprilate: 10 a 20%. • Metabolismo: hepático, hidrolisado no metabólito ativo, perindoprilate (aproximadamente 17 a 20% de uma dose) e outros metabólitos inativos; • Biodisponibilidade: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Perindopril: 75%; ◦ Perindoprilate: aproximadamente 25% (aproximadamente 16% com alimentos). • Meia-vida de eliminação: droga original em 1,5-3 horas; <ul style="list-style-type: none"> ◦ Metabólito: efetiva entre 3-10 horas; terminal entre 30-120 horas. • Tempo para atingir o pico: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Terapia crônica: Perindopril: 1 hora; Perindoprilate: 3-7 horas (os níveis séricos máximos do perindoprilate são 3-7 vezes mais altos e o T_{máx} é mais curto após a terapia crônica); ICC: perindoprilate: 6 horas • Excreção: urina (75%, 4 a 12% como fármaco inalterado)

<p>Contraindicações</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao perindopril ou a qualquer componente da formulação; • Angioedema relacionado a tratamento prévio com um iECA; • Estenose de artéria renal bilateral; • Gestação (segundo ou terceiro trimestres).
<p>Reações adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Maior que 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Respiratórias: tosse (a incidência é maior em mulheres, 3;1; 12%); ◦ SNC: cefaleia (24%). • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Zumbido (2%), infecção de ouvido (1%); ◦ Cardiovasculares: edema (4%), anormalidades eletrocardiográficas (2%), dor torácica (2%), palpitação (1%); ◦ Dermatológicas: rash cutâneo (2%); ◦ Endócrinas e metabólicas: aumento das triglicérides (1%), distúrbios menstruais (1%), hipercalcemia (1%, menor que com o placebo); ◦ Gastrointestinais: diarreia (4%), náusea (2%), dispepsia (2%), dor abdominal (1%), flatulência (1%); ◦ Geniturinárias: ITU (3%), disfunção sexual (homens: 1%); ◦ Hepáticas: aumento de guanosina trifosfato (GTP) (2%); ◦ Neuromusculares e esqueléticas: fraqueza (8%), dorsalgia ou lombalgia (6%), dor em extremidade inferior (5%), dor em extremidade superior (3%), hipertonia (3%), parestesia (2%), artralgia (1%), cervicalgia (1%), mialgia (1%); ◦ Renais: proteinúria (2%); ◦ Respiratórias: infecção das vias aéreas superiores (9%), rinite (5%), sinusite (5%), faringite (3%); ◦ SNC: tontura (8%, menos que com o placebo), distúrbios do sono (3%), depressão (2%), nervosismo (1%), sonolência (1%); ◦ Miscelânea: infecção viral (3%), alergia (2%). • Menor do que 1% (reações importantes ou potencialmente letais): acidente vascular, amnésia, anafilaxia, angioedema, ansiedade, dispneia, distúrbio psicossocial, enxaqueca, eritema, fibrose pulmonar, gota, hipotensão ortostática, infarto do miocárdio, nefrolitíase, prurido, púrpura, retenção urinária, síncope, vertigem. Outros efeitos adversos que foram observados com iECA incluem agranulocitose (em especial, pacientes com comprometimento renal ou doença vascular do colágeno), anemia, dermatite esfoliativa, hiponatremia, icterícia, insuficiência hepática, pênfigo bolhoso, piora da função renal em pacientes com estenose de artéria bilateral ou com hipovolemia (terapia diurética), pneumonite eosinofílica e trombocitopenia, redução do clearance da creatinina em alguns pacientes idosos ou naqueles com insuficiência renal crônica. Ademais, foi relatada uma síndrome que pode incluir artralgia, eosinofilia e anticorpo antinuclear positivo, febre, mialgia, nefrite intersticial, rash cutâneo, vasculite e VHS elevado com iECA.

Advertências e precauções

- Pode acontecer reações anafiláticas e anafilactóides;
- Pode acontecer angioedema, especialmente após a primeira dose. Pode envolver a cabeça e pescoço por meio das vias áreas e o intestino manifestando-se por meio de dor abdominal;
- Monitorar especialmente a língua, glote ou a laringe à medida que estejam associadas à obstrução das vias aéreas;
- iECA podem estar associados a lesão e morte fetal quando utilizados no segundo ou terceiro trimestre de gestação, devendo haver suspensão assim que descoberta a gestação;
- A pressão arterial deve ser acompanhada atentamente após a primeira dose por risco de hipotensão arterial, especialmente pacientes com depleção de volume e/ou sal;
- É indispensável que haja ajuste de dose em caso de comprometimento da função renal;
- É necessário cautela na utilização em pacientes com hipovolemia; doenças vasculares do colágeno; estenose valvar, em especial estenose aórtica;
- Pode acontecer hipercalemia;
- Dentre os fatores de risco estão disfunção renal, suplementos de potássio e/ou sais de potássio, deve-se utilizar o medicamento com atenção em uso concomitante com esses agentes e os níveis de potássio devem ser acompanhados;
- Toxicidades incomuns associadas aos iECA incluem icterícia colestática (podendo progredir para necrose hepática) e neuropatia ou agranulocitose com hiperplasia mieloide. Pode estar relacionado à deterioração da função renal e/ou alimentos da creatinina sérica, principalmente pacientes que dependem do SRAA;
- Deve haver cautela quando utilizado em pacientes que possuam estenose arterial e na insuficiência renal unilateral já existente. Se o paciente apresentar comprometimento da função renal, deve-se realizar um hemograma com adição de contagem diferencial e creatinina sérica; é aconselhável que esse paciente seja acompanhado por no mínimo 3 meses;
- Foi notado que foram observadas reações de hipersensibilidade durante a hemodiálise com membranas de dialise de alto fluxo;
- A segurança e eficácia não foram testadas em crianças;
- Os iECA podem ter seu efeito aumento com uso concomitante de fenotiazinas ou probenecida. Os iECA podem aumentar as concentrações séricas e os efeitos do lítio. Além disso, podem aumentar os efeitos adversos/tóxicos (reação nitritóide) aurotiomalato de sódio;
- IECA podem aumentar efeito nefrotóxico da ciclosporina e, em pacientes com comprometimento renal, a administração concomitante de AINEs pode levar a um comprometimento da função renal ainda maior.

Fator de risco na gravidez

- C (primeiro trimestre);
- D (segundo e terceiro trimestres).

RAMIPRIL	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser administrado com ou sem alimentos.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição competitiva da ECA; • Coíbe a conversão de angiotensina I em angiotensina II e apresenta propriedades farmacológicas correspondentes ao captopril; • Ramiprilate: metabólito ativo do Ramipril, sofre saponificação enzimática por esterase no fígado; • A farmacodinâmica é resultado da ligação de alta afinidade, competitiva e reversível à ECA II, de forma que resulta no empecilho. Uma vez formado o complexo enzima-inibidor, dissocia-se de lentamente o que resulta em efeito prolongado do fármaco. As caliceínas vasoativas, que são polipeptídeo, transformando-se em hormônios ativos por iECA, como resultado há diminuição da pressão arterial.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: 1-2 horas; • Absorção: (50-60%); • Distribuição: rápida redução nos níveis plasmáticos de maneira trifásica. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Primeira fase: distribuição da proteína do plasma e do tecido da ECA para o compartimento periférico (meia-vida de 2-4 horas); ◦ Segunda fase: eliminação por meio do <i>clearance</i> do ramiprilate livre (meia-vida 9-18 horas); ◦ Terceira fase: o processo de eliminação terminal ocorre pelo equilíbrio entre a ligação e a dissociação tissular. • Metabolismo: hepático, em forma ativa, ramiprilate; • Meia-vida de eliminação: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ramiprilate: efetiva (13-17 horas); Terminal maior que 50 horas; ◦ Em soro atinge o pico terapêutico em aproximadamente 1 hora; • Excreção: urina (60%) e fezes (40%) como fármaco original e metabólitos;
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Estenose bilateral da artéria renal e angioedema; • Hipersensibilidade ao ramipril ou a qualquer componente da formulação; • Hipersensibilidade aos iECA; • Gravidez (segundo ou terceiro trimestre).
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Maior que 10%: aumento da tosse (7-12%); • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovasculares: hipotensão arterial (11%), angina (3%), hipotensão postural (2%); síncope (2%); ◦ Endócrinas e metabólicas: hipercalemia (1 a 10%); ◦ Gastrointestinais: náusea e/ou vômito: (1-2%); ◦ Neuromusculares e esqueléticas: dor torácica (não cardíaca – 1%); ◦ Renais: aumento de BUN (nitrogênio ureico sanguíneo - 1-3%), aumento da creatinina sérica (1-2%), disfunção renal (1%); podem ocorrer aumentos passageiros da creatinina e/ou BUN são capazes de ocorrer com maior frequência.

	<ul style="list-style-type: none"> • Menor do que 1% (reações importantes ou potencialmente letais): agitação, amnésia, anemia hemolítica; angioedema, arritmia, convulsões, depressão, depressão da medula óssea, disfagia, dispneia, edema, eosinofilia, eritema multiforme, fotossensibilidade, hepatite, hipotensão arterial sintomática, impotência, infarto do miocárdio, insônia, mialgia, necrólise epidérmica tóxica, neuropatia, onicólise, pancitopenia, parestesia, pêfigo, penfigóide, perda auditiva, proteinúria, reação anafilatóide, síndrome de Stevens-Johnson, sonolência, trombocitopenia. A piora da função renal pode acontecer em pacientes que apresentam estenose de artéria renal bilateral ou hipovolemia. Além disso, foi descrita uma síndrome que pode implicar em febre, mialgia, artralgia, nefrite intersticial, vasculite, rash cutâneo, eosinofilia, fator antinuclear positivo e com aumento de VHS outros iECA. Há risco de pancreatite e agranulocitose em pacientes com doença vascular do colágeno ou comprometimento renal.
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pode acontecer reações anafiláticas e anafilatóides; • Ajustar a dose para pacientes que apresentem comprometimento renal e/ou ICC grave; • Risco de hipotensão grave em idosos e pacientes com depleção de sódio e/ou de volume; • Pode acontecer angioedema em qualquer etapa do tratamento, especialmente após a primeira dose, por isso é aconselhável iniciar a terapia com doses menores. Pode envolver a cabeça e pescoço por meio das vias aéreas e o intestino manifestando-se por meio da dor abdominal; • Necessário monitorar, especialmente a língua, glote ou a laringe à medida que estejam associadas à obstrução das vias aéreas; • iECA podem estar associados a lesão e morte fetal quando utilizados no segundo ou terceiro trimestre de gestação, devendo suspender assim que descoberta a gestação; • Monitorar a pressão arterial após a primeira dose por risco de hipotensão arterial, especialmente em pacientes com depleção de volume; • Utilizar com cautela em pacientes que apresentam hipovolemia, doenças vasculares do colágeno, estenose vascular, em especial estenose aórtica, e hipercalemia, antes, durante ou após anestesia; • Doses aumentadas de maneira abrupta podem resultar em insuficiência renal; • Toxicidades inabituais associadas aos iECA incluem icterícia colestática (podendo progredir para um quadro de necrose hepática); neutropenia ou agranulocitose com hiperplasia mieloide; • Pode estar correlacionado ao declínio da função renal e com possíveis aumentos da creatinina sérica, em especial pacientes que dependem no SRAA; • Prudência na utilização em pacientes que possuam estenose arterial bilateral e na insuficiência renal preexistente; • Se o paciente dispor de comprometimento da função hepática, talvez seja necessário que haja a monitorização dos leucócitos antes

	<p>do tratamento, com contagem diferencial e a creatinina sérica, nos primeiros 3 meses de uso;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Há a possibilidade de ocorrer hipersensibilidade durante a hemodiálise com membranas de diálise (p.ex., AN6g).
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • C (primeiro trimestre); • D (segundo e terceiro trimestres).

SACUBITRIL/VALSARTANA	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser ingerido com ou sem alimentos.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Combina o efeito vasodilatador da valsartana com o efeito inibitório do sacubitril sobre a neprilisina (NEP), resultando em níveis aumentados de peptídeos natriuréticos, ação aumentada de peptídeos natriuréticos endógenos nos tecidos alvos pelo aumento da meia vida nos tecidos, e conseqüentemente aumento no efeito vasodilatador, antiproliferativo e natriurético.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Absorção: atingem as concentrações plasmáticas máximas em sacubitril (hora), sacubitrilato (2 horas) e valsartana (1,5 hora); • Ligação a proteínas: 94-97%; • Biodisponibilidade: oral absoluta de sacubitril (maior ou igual a 60%) e valsartana (23%); • Eliminação da meia-vida: sacubitril (1,43 horas), sacubitrilato (11,48 horas) e a valsartana (9,90 horas); • Excreção: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Urina: 52 a 68% de sacubitril (principalmente como sacubitrilato) e aproximadamente 13% da valsartana e seus metabólitos; ◦ Fezes: 37-48% do sacubitril (principalmente como sacubitrilato) e 86% da valsartana e seus metabólitos.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao sacubitril e/ou a valsartana ou a qualquer um dos excipientes; • Uso concomitante com inibidores da ECA. Não administrar em até 36 horas após a descontinuação da terapia com iECA; • História conhecida de angioedema relacionado a terapia anterior com iECA ou BRA; • Angioedema hereditário ou idiopático; • Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes Tipo 2; • Insuficiência hepática grave, cirrose biliar e colestase; • Gravidez.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Muito comum: hipercalemia, hipotensão, insuficiência renal; • Comum: Anemia, hipocalemia, hipoglicemia, tontura, cefaleia, síncope, vertigem, hipotensão ortostática, tosse, diarreia, náusea, gastrite, falência renal, falência renal aguda, fadiga, astenia; • Não comum: hipersensibilidade, tontura postural, prurido, erupção cutânea, angioedema.

Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Não administrar com iECA devido ao risco de angioedema e com BRA devido à atividade de bloqueio do receptor de angiotensina II deste medicamento; • Cautela ao coadministrar com inibidores diretos da renina; • Casos de hipotensão sintomática foram relatados, especialmente em pacientes de 65 anos ou mais, pacientes com doença renal e pacientes com pressão arterial sistólica baixa (menor que 112 mmHg); • A avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca deve sempre incluir a avaliação da função renal. Pacientes com insuficiência renal leve e moderada têm mais riscos de desenvolver hipotensão; • Pode ocorrer piora da função renal. O risco pode ser ainda maior quando há desidratação ou uso concomitante de anti-inflamatório não esteroidal (AINES); • Pode ocorrer hipocalcemia, angioedema, aumento dos níveis de ureia sanguínea e creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • D

SUCCINATO DE METOPROLOL	
Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Comprimidos de pronta liberação devem ser administrados com alimentos; ◦ Comprimidos de liberação prolongada podem ser ingeridos com ou sem alimentos; • Via endovenosa: formulação parenteral.
Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores seletivos de receptores beta1-adrenérgicos; • Bloqueia competitivamente os beta1-receptores com pouco ou nenhum efeito sobre beta2-receptores em doses menores que 100 mg; • Não apresenta qualquer atividade estabilizadora da membrana ou simpaticomimética intrínseca.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: efeito de pico: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Oral: 1,4-4 horas; ◦ Intravenoso: 20 minutos (quando infundido ao longo de 10 minutos); • Duração: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Oral: liberação imediata 10-20 horas; liberação estendida aproximadamente 24 horas; ◦ Intravenoso: 5-8 horas. • Absorção: 95% rápida e completa; • Ligação a proteínas: 12% à albumina; • Metabolismo: extensivamente via hepático via CYP2D6; efeito significativo de primeira passagem (aproximadamente 50%);

	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilidade: oral aproximadamente 50%; • Meia-vida de eliminação: 3-8 horas (depende da taxa do metabolismo CYP2D6); • Excreção: urina (até 10% como droga inalterada).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao metoprolol, qualquer componente da formulação, ou a outros betabloqueadores, adicionalmente; • Hipertensão arterial e angina: síndrome do nódulo sinusal (exceto em pacientes com marca-passo artificial funcional); arteriopatia periférica grave; feocromocitoma (sem bloqueio alfa) • Infarto do miocárdio: bradicardia sinusal grave (frequência cardíaca menor que 45 batimentos por minuto); bloqueio cardíaco significativo de primeiro grau (intervalo P-R maior ou igual a 0,24 segundos); bloqueio cardíaco de segundo e terceiro graus; pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg; insuficiência cardíaca moderada a grave; choque cardiogênico.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Auditivas: zumbido; • Cardiovascular: hipotensão arterial (1% a 27%), bradicardia (2% a 16%), bloqueio cardíaco de primeiro grau (intervalo P-R maior ou igual a 0,26 segundos; 5%), insuficiência arterial (geralmente tipo Raynaud; 1%), dor torácica (1%), ICC (1%), edema (periférico; 1%), palpitação (1%), síncope (1%); • Dermatológicas: prurido (5%), rash cutâneo (5%), fotossensibilidade, psoríase exacerbada; • Endócrinas e metabólicas: diminuição da libido, doença de Peyronie (menor que 1%), diabetes exacerbada; • Sistema nervoso central: tonturas (2% a 10%), fadiga (1% a 10%), depressão (5%), confusão, alucinações, dor de cabeça, insônia, perda de memória (curto prazo), pesadelos, distúrbios do sono, sonolência, vertigem; • Gastrointestinais: diarreia (5%), obstipação (1%), flatulência (1%), dor gastrointestinal (1%), azia (1%), náusea (1%), xerostomia (1%), vômito; • Hematológicas: claudicação; • Neuromusculares e esqueléticas: dor musculoesqueléticas; • Oculares: distúrbios visuais, turvamento da visão; • Respiratórias: dispneia (1 a 3%), broncoespasmos (1%), sibilos (1%), rinite; • Diversos: extremidades frias (1%); • Pós-comercialização e/ou relatos de casos: agranulocitose, fosfatase alcalina aumentada, alopecia (reversível), artralgia, artrite, ansiedade, choque cardiogênico, diaforese aumentada, olhos secos, gangrena, hepatite, HDL diminuído, impotência, icterícia, aumento da lactato desidrogenase, nervosismo, parestesia, fibrose retroperitoneal, bloqueio cardíaco de segundo grau, alteração do paladar, bloqueio cardíaco de terceiro grau, trombocitopenia, transaminases aumentadas, triglicerídeos aumentados, urticária, vômitos, ganho de peso; • Outros eventos relatados com betabloqueadores: catatonia, habilidade emocional, febre, reações de hipersensibilidade, laringoespasmos, púrpura não trombocitopênica, desconforto respiratório, púrpura trombocitopênica.

<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com betabloqueadores não deve ser suspenso abruptamente, e sim gradualmente, para evitar taquicardia aguda, hipertensão arterial e/ou isquemia; • Tenha cuidado com histórico de anafilaxia grave; pacientes em uso de betabloqueadores podem se tornar mais sensíveis a repetidos episódios; • Tratamento de anafilaxia (por exemplo, epinefrina) em pacientes que utilizam betabloqueadores talvez seja ineficaz ou promova efeitos indesejáveis; • O metoprolol comumente produz bloqueio cardíaco de primeiro grau (intervalo P-R maior que 0,2 a 0,24 segundos). Metoprolol também pode produzir um bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau; • Pacientes com infarto agudo do miocárdio (especialmente infarto miocárdico do ventrículo direito) tem alto risco de desenvolver bloqueio cardíaco em graus variados. Se o bloqueio for grave, descontinuar o metoprolol e adotar medidas para aumentar as taxas cardíacas; • Pode ocorrer hipotensão sintomática com o tratamento; • Em geral, pacientes com doença broncoespástica não devem receber betabloqueadores; no entanto, o metoprolol, com seletividade B1, tem sido utilizado com cautela e monitoramento rigoroso; • Considere condições pré-existentes, como síndrome do nódulo sinusal, antes de iniciar. • Utilizar com cautela em pacientes com diabetes <i>mellitus</i>; pode potencializar a hipoglicemia e/ou mascarar sinais e sintomas; • Utilizar com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca compensada; apenas o produto de liberação perlongada é indicado para uso em insuficiência cardíaca; • Utilizar com cautela em pacientes com insuficiência hepática, miastenia gravis, doença vascular periférica. • O alfa-bloqueio adequado é necessário antes do uso de qualquer betabloqueador em caso de feocromocitoma (não tratado); • Usar com cautela em pacientes com histórico de doença psiquiátrica; pode causar ou exacerbar a depressão do SNC; • O betabloqueio pode mascarar os sinais de hipertireoidismo (por exemplo, taquicardia).
<p>Fator de risco na gravidez</p>	<ul style="list-style-type: none"> • C (fabricante); • D (segundo e terceiro trimestres segundo análise de especialistas).

<p>TRIANTERENO</p>	
<p>Modo de administração</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral.
<p>Mecanismo de ação</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interfere na troca potássio/sódio (transporte ativo) no túbulo distal, túbulo

	<ul style="list-style-type: none"> coletor cortical e ducto coletor por inibição de sódio, potássio-ATPase; • Diminui a excreção de cálcio; • Aumenta a perda de magnésio.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início da ação: diurese: 2-4 horas; • Duração: 7-9 horas; • Absorção: não disponível.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade ao triantereno ou a qualquer componente da formulação; • Pacientes recebendo outros diuréticos de redução de potássio; • Anúria; • Doença hepática grave; • Hipercalemia ou história de hipercalemia; • Doença renal grave ou progressiva; • Gravidez (análise de especialista).
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • 1% a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cardiovascular: hipotensão, edema, ICC, bradicardia; ◦ Sistema nervoso central: tontura, dor de cabeça, fadiga; ◦ Gastrointestinais: obstipação, náusea; ◦ Respiratório: dispneia. • Menor que 1% (limitadas a reações importantes ou potencialmente letais): incapacidade de obter ou manter uma ereção, agranulocitose, trombocitopenia.
Advertências e precauções	<ul style="list-style-type: none"> • Quantidades excessivas podem levar a diurese profunda com perda de fluidos e eletrólitos. Observar e corrigir distúrbios eletrolíticos. Ajustar a dose para evitar a desidratação; • Pode ocorrer hipercalemia, fotossensibilidade; • Utilizar com cautela em pacientes com insuficiência renal, disfunção hepática grave, cálculos renais, pré-diabetes ou diabetes <i>mellitus</i>, idosos e gravemente doentes; • Evite suplementos de potássio, substitutos de sais contendo potássio, uma dieta rica em potássio ou outros medicamentos que possam causar hipercalemia; • O uso de diuréticos durante a gravidez é desaconselhável pelo risco conjunto de diminuir a perfusão placentária; • Lactação: a excreção no leite materno é desconhecida.
Fator de risco na gravidez	<ul style="list-style-type: none"> • B (segundo o fabricante); • D (segundo a análise de especialistas).

VALSARTANA

Modo de administração	<ul style="list-style-type: none"> • Via oral; • Pode ser administrado com ou sem alimentos.
------------------------------	--

Mecanismo de ação	<ul style="list-style-type: none"> • A valsartana é um antagonista que atua diretamente nos receptores da angiotensina II, ao contrário dos iECA; • O fármaco desloca a angiotensina II dos receptores de angiotensina I e reduz a pressão arterial pela antagonização da vasoconstrição induzida por angiotensina I, liberando aldosterona, catecolaminas e arginina-vasopressina, e produz ingestão líquida e resposta hipertrófica. Tal ação resulta no bloqueio mais eficiente dos efeitos cardiovasculares da angiotensina II e menos efeitos colaterais em relação a iECA.
Propriedades farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Início do efeito anti-hipertensivo: 2 semanas (máximo: 4 semanas); • Distribuição Vd: 17 L (adultos); • Ligação à proteínas: 95% à albumina; • Metabolismo: metabólito inativo; • Biodisponibilidade: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Comprimido: 25% (faixa: 10 a 35%); ◦ Suspensão: aproximadamente 40% (aproximadamente 1,6 vez mais que o comprimido); • Meia-vida de eliminação: aproximadamente 6 horas; • Tempo para atingir o pico: 2-4 horas; • Excreção: fezes (83%) e urina (13 %) como fármaco inalterado.
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidade à valsartana ou a qualquer componente da formulação.
Reações adversas	<ul style="list-style-type: none"> • Maior que 10% <ul style="list-style-type: none"> ◦ Renais: aumento de nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) maior que 50% (estudos de insuficiência cardíaca: 17%); ◦ SNC: tontura (estudos de insuficiência cardíaca: 17%). • 1 a 10%: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Auditivas: vertigem (até maior que 1%); ◦ Cardiovasculares: hipotensão arterial (estudos de insuficiência cardíaca: 7%; estudo de infarto do miocárdio: 1%), hipotensão postural (estudos de insuficiência cardíaca: 2%); ◦ Endócrinas e metabólicas: aumento do potássio sérico maior que 20% (4 a 10%), hipercalemia (estudos de insuficiência cardíaca: 2%); ◦ Gastrointestinais: diarreia (estudos de insuficiência cardíaca: 5%, dor abdominal (2%), dor abdominal superior (estudos de insuficiência cardíaca: maior que 1%); ◦ Hematológicas: neutropenia (2%); ◦ Neuromusculares e esqueléticas: artralgia (3%), dorsalgia e/ou lombalgia (até 3%); ◦ Oculares: turvamento da visão (estudos de insuficiência cardíaca: maior que 1%); ◦ Renais: aumento de 100% da creatinina (estudos de infarto do miocárdio: 4%), aumento da creatinina maior que 50% (estudos de insuficiência cardíaca: 4%), disfunção renal (maior que 1%); ◦ Respiratórias: tosse (1 a 3%);

	<ul style="list-style-type: none"> ◦ SNC: tontura (estudos de hipotensão arterial: 2 a 8%), fadiga (estudos de insuficiência cardíaca 3%; estudos hipotensão arterial: 2%), cefaleia (estudos de insuficiência cardíaca: maior que 1%, vertigem (até 1%); ◦ Miscelânea: infecção viral (3%).
<p>Advertências e precauções</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos que atuam sobre o SRAA podem causar lesão e morte em fetos em desenvolvimento quando utilizados no segundo ou terceiro trimestres. O uso de bloqueadores do receptor da angiotensina deve ser interrompido o quanto antes após o diagnóstico de gravidez; • Pode causar a hipercalemia; evitar suplementos de potássio; • Pode ocorrer hipotensão arterial durante a terapia, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca ou após infarto do miocárdio; • Ter extremo cuidado com a administração concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio em pacientes com disfunção hepática leve a moderada (ajustar a dose), corrigir primeiramente a depleção; • Ter cuidado com a estenose renal unilateral e ou bilateral sem sent. Nesses casos, o uso é geralmente evitado devido ao risco elevado de deterioração da função renal, a menos que os benefícios possíveis superem os riscos; • Utilizar com cuidado na insuficiência renal pré-existente ou estenose aórtica ou mitral importante. Pode estar associado a deterioração da função renal e/ou aumentos séricos de creatinina sérica, particularmente em pacientes com baixo fluxo sanguíneo renal (p. ex. estenose arterial, insuficiência cardíaca), em que a taxa de filtração glomerular seja dependente de vasoconstrição arteriolar eferente pela angiotensina II; • Ter cuidados com pacientes com comprometimento renal grave ou disfunção hepática importante. Monitorizar atentamente função renal em pacientes com insuficiência cardíaca grave; alterações na função renal devem ser antecipadas e podem ser necessário ajustes da dose na valsartana ou de medicamentos concomitantes.
<p>Fator de risco na gravidez</p>	<ul style="list-style-type: none"> • C (primeiro trimestre); • D (segundo e terceiro trimestres); • Não recomendado na lactação.

REFERÊNCIAS

BARROS, E.; BARROS, H. M.T.; **Medicamentos na prática clínica**. 1 ed. Porto Alegre, RS. Artmed, 2010.

BATLOUNI, M.; RAMIRES, J. A. F. **Farmacologia e terapêutica cardiovascular**. 2 ed. São Paulo, SP. Atheneu, 2004. 613 p.

BECK-DA-SILVA, L.; ROHDE, L. E. O efeito diurético do sacubitril/valsartana pode ser clinicamente relevante. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 112, n. 6, p. 791-792, jul. 2019. Disponível em: https://abccardiol.org/wp-content/uploads/articles_xml/0066-782X-abc-112-06-0791/0066-782X-abc-112-06-0791-pt.x55156.pdf. Acesso em: 17 nov. 2022.

BRUNTON, L. L. et al. **Goodman & Gilman**: manual de farmacologia e terapêutica. 1 ed. Porto Alegre, RS. AMGH, 2010.

CLORIDRATO DE NEBIVOLOL: comprimidos. Bula do profissional. Hortolândia – SP: EMS S/A, 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20NEBIVOLOL>. Acesso em: 21 nov. 2022.

ENTRESTO® (sacubitril/valsartana sódica hidratada): comprimidos revestidos. Bula do profissional. Torre Annunziata, Itália: Novartis Biociências S.A. 2021. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ENTRESTO>. Acesso em: 21 nov. 2022.

FORXIGA® (dapagliflozina): comprimidos revestidos. Bula do profissional. Cotia-SP: AstraZeneca, 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=forxiga>. Acesso em: 21 nov. 2022.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

GREENE, R. J.; HARRIS N. D. **Patologia e terapêuticas para farmacêuticos**: bases para a prática clínica. 3 ed. Porto Alegre, RS. Artmed, 2012.

JARDIANCE® (empagliflozina): comprimidos revestidos. Bula do profissional. Itapeverica da Serra – SP: Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda, 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=jardiance>. Acesso em: 21 nov. 2022.

LACY, C. F. et al. **Medicamentos Lexi-Comp Manole**: uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde. 1 ed. Barueri, SP: Manole; USA: Lexi-comp INC, 2009a.

LACY, C. F. et al. **Drug information handbook**: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. 17 ed. Hudson, OH; Manole; USA: Lexi-comp INC, 2009b.

PIVELLO, V. L. **Farmacologia**: como agem os medicamentos. 2 ed. Rio de Janeiro, RJ. Atheneu, 2022.

NEBILET® (cloridrato de nebivolol): comprimidos revestidos. Bula do profissional. Taboão da Serra – SP: BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=NEBILET>. Acesso em: 21 nov. 2022.

PROCORALAN® (ivabradina): comprimidos revestidos. Bula do profissional. França: Les Laboratoires Servier Industrie, 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PROCORALAN>. Acesso em: 21 nov. 2022.

SIMDAX® (levosimendana): solução injetável. Bula do profissional. Taboão da Serra – SP: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, 2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=SIMDAX>. Acesso em: 21 nov. 2022.





CRF SP
CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA
DO ESTADO DE SÃO PAULO