

## Medicamentos que diminuem a morbimortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca: Uma revisão de literatura

Medicines that reduce morbimortality in patients with heart failure: A literature review

Medicamentos que reducen la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca: Una revisión de literatura

Recebido: 17/02/2024 | Revisado: 21/02/2024 | Aceitado: 22/02/2024 | Publicado: 25/02/2024

**Felipe Alves Soares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9528-7048>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [felipealves@unipam.edu.br](mailto:felipealves@unipam.edu.br)

**Alessandro Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6609-843X>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [alessandro@unipam.edu.br](mailto:alessandro@unipam.edu.br)

### Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é uma patologia caracterizada pela incapacidade do coração de bombear ou acomodar o sangue eficientemente, levando a sintomas decorrentes da diminuição do débito cardíaco e elevação das pressões de enchimento. O seu tratamento visa aliviar sintomas, melhorar a qualidade de vida, abordar a causa subjacente e reduzir a morbimortalidade. A mortalidade relacionada à IC é significativa, em torno de 50% em 5 anos, além de apresentar altas taxas de hospitalização e readmissão. Tendo em vista essa significativa morbidade e mortalidade associadas à insuficiência cardíaca, o objetivo desse estudo foi justamente promover uma revisão integrada nas bases de dados disponíveis visando explorar melhor a temática de quais dos fármacos utilizados em seu arsenal terapêutico são capazes de reduzir sua morbimortalidade e por quais mecanismos isso se dá. Os estudos recentes têm investigado o impacto dos medicamentos disponíveis no manejo da IC, destacando a eficácia dos inibidores do cotransportador SGLT2, beta-bloqueadores, bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e dos inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina na redução da morbimortalidade. A sinergia entre essas classes de medicamentos, a individualização do tratamento, e a constante atualização dos profissionais de saúde quanto ao tema, são fundamentais para otimizar os resultados clínicos e aumentar a sobrevida nesses pacientes com IC.

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca; Medicamentos; Morbimortalidade; Cardiologia; Tratamento.

### Abstract

The Heart failure (HF) is a condition characterized by the heart's inability to pump or accommodate blood efficiently, leading to symptoms resulting from decreased cardiac output and elevated filling pressures. Its treatment aims to alleviate symptoms, improve quality of life, address the underlying cause, and reduce morbidity and mortality. HF-related mortality is significant, around 50% within 5 years, along with high rates of hospitalization and readmission. Given the significant morbidity and mortality associated with heart failure, the aim of this study was precisely to conduct an integrated review of available databases to better explore the theme of which drugs used in its therapeutic arsenal are capable of reducing its morbidity and mortality and by what mechanisms this occurs. Recent studies have investigated the impact of available medications in managing HF, highlighting the effectiveness of SGLT2 co-transporter inhibitors, beta-blockers, renin-angiotensin-aldosterone system blockers, and neprilysin inhibitors and angiotensin receptor blockers in reducing morbidity and mortality. The synergy between these classes of medications, individualization of treatment, and continuous education of healthcare professionals on the subject are essential to optimize clinical outcomes and increase survival in these HF patients.

**Keywords:** Heart failure; Medications; Morbimortality; Cardiology; Treatment.

### Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología caracterizada por la incapacidad del corazón para bombear o acomodar la sangre eficientemente, lo que lleva a síntomas derivados de la disminución del gasto cardíaco y el aumento de las presiones de llenado. Su tratamiento tiene como objetivo aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida, abordar la causa subyacente y reducir la morbimortalidad. La mortalidad relacionada con la IC es significativa, alrededor del 50% en 5 años, además de presentar altas tasas de hospitalización y readmisión. Dada esta significativa morbimortalidad asociada con la insuficiencia cardíaca, el objetivo de este estudio fue promover una revisión integrada en las bases de datos disponibles para explorar mejor qué fármacos utilizados en su arsenal terapéutico son

capazes de reduzir su morbimortalidad y por qué mecanismos ocurre esto. Los estudios recientes han investigado el impacto de los medicamentos disponibles en el manejo de la IC, destacando la eficacia de los inhibidores del cotransportador SGLT2, los beta-bloqueadores, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y los inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina en la reducción de la morbimortalidad. La sinergia entre estas clases de medicamentos, la individualización del tratamiento y la constante actualización de los profesionales de la salud sobre el tema son fundamentales para optimizar los resultados clínicos y aumentar la supervivencia en estos pacientes con IC.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca; Medicamentos; Morbimortalidad; Cardiología; Tratamiento.

## 1. Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) consiste em uma condição na qual o coração encontra-se incapaz de bombear ou acomodar o sangue de maneira eficiente, tornando-se inapto para atender plenamente às necessidades metabólicas do organismo. As alterações cardíacas estruturais ou funcionais associadas à IC resultam em manifestações clínicas decorrentes da diminuição do débito cardíaco e de pressões de enchimento elevadas, que são características dessa patologia em questão (Rohde et al., 2018).

A IC pode ser decorrente de anomalias na função sistólica, resultando na diminuição do volume ejetado durante a sístole (insuficiência cardíaca sistólica ou IC com fração de ejeção reduzida – ICFER), ejetando abaixo de 40% do volume presente no ventrículo; ou por anomalias na função diastólica, resultando em falhas no enchimento, mas com ejeção ventricular acima de 50% (insuficiência cardíaca diastólica ou IC com fração de ejeção preservada - ICFEP), o que também provoca sintomas característicos da insuficiência cardíaca. No entanto, é crucial enfatizar que, em muitos pacientes, as disfunções sistólica e diastólica coexistem. Dessa forma, estabeleceu-se a convenção de classificar os pacientes com insuficiência cardíaca com base na fração de ejeção do ventrículo (Rohde et al., 2018).

O objetivo do tratamento da insuficiência cardíaca é proporcionar alívio dos sintomas, melhorar a qualidade de vida, abordar a causa subjacente, prevenir ou retardar a progressão da disfunção cardíaca e diminuir a morbimortalidade dos pacientes (Almeida, 2020). Apesar dos progressos e da ampla disponibilidade de medicamentos para o seu tratamento, a insuficiência cardíaca (IC) ainda é uma condição séria e que impacta de 1% a 2% da população adulta em todo o mundo, com uma taxa de mortalidade de 50% em 5 anos, resultando em mais de um milhão de hospitalizações anuais (Yancy et al., 2013).

Pesquisas observacionais revelam que as taxas de mortalidade relacionadas à insuficiência cardíaca durante a hospitalização variam de 4% a 12%, enquanto um ano após a alta, essas taxas podem chegar a 20% a 30%. Além disso, as taxas de readmissão são consideráveis, oscilando entre 20% e 30% nos primeiros 90 dias e atingindo até 60% ao longo de um ano (Albuquerque et al., 2015). No Brasil, no período entre 2004 e 2014, foram registrados 301.136 óbitos por insuficiência cardíaca, tornando-se uma das principais causas de hospitalizações e contribuindo com cerca de 5% dos gastos totais com saúde (Koenigsberger et al., 2021).

Tendo em vista essa significativa morbidade e mortalidade associadas à insuficiência cardíaca, o objetivo desse estudo foi justamente promover uma revisão integrada nas bases de dados disponíveis visando explorar melhor a temática de quais dos fármacos utilizados em seu arsenal terapêutico são capazes de reduzir sua morbimortalidade e por quais mecanismos isso se dá.

## 2. Metodologia

O presente estudo consistiu em uma pesquisa descritiva do tipo revisão narrativa da literatura, através da elaboração de uma síntese abrangente que engloba os resultados e conclusões dos trabalhos realizados e os dados relevantes inerentes ao tema proposto, organizados de forma lógica e coerente (Marconi & Lakatos, 2016). Inicialmente, conforme preconizado por Snyder (2019), foram seguidos alguns passos para otimizar a qualidade do estudo: examinou-se a temática a fim de se

considerar outras revisões de literatura que já existem, e avaliou-se o número de estudos de pesquisa que devem ser avaliados para ajudar a formular e definir claramente o objetivo, o escopo e a pergunta de pesquisa específica que a revisão abordará.

A revisão objetivou listar quais classes de fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca são capazes de aumentar a sobrevida dos pacientes acometidos, bem como compreender por meio de quais mecanismos esses medicamentos desempenham essa funcionalidade. Sua pesquisa foi realizada por meio do acesso via internet nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (Scielo), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services, nos meses de outubro de 2023 a fevereiro de 2024. Para a busca das obras foram utilizadas as palavras-chaves presentes nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): em inglês: “cardiac insufficiency”, “treatment”, “propaedeutics”, “guidelines”, “pharmaceuticals”, “morbidity”, “mortality”, “survival”, “protocol”, “prognosis”.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e que permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, publicados no período de 2013 a 2024, em inglês e português. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não se encontravam em inglês e português, que não haviam sido submetidos a processo de Peer-review e que não abordassem o tema de medicações que diminuam a morbimortalidade em pacientes portadores de insuficiência cardíaca. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura completa e criteriosa dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Assim, totalizaram-se 27 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima, dos últimos onze anos e em línguas portuguesa e inglesa.

### 3. Resultados

Mediante a análise final da íntegra dos 27 artigos devidamente selecionados, levando em conta as variáveis e os objetivos desse estudo, foi possível observar que há uma vasta quantidade de classes de medicações disponíveis para tratamento da IC que exerceram influência sob a diminuição da morbimortalidade, cada qual com seu mecanismo de ação. O quadro a seguir (Quadro 1) foi elaborado visando demonstrar de forma direcionada uma síntese das principais informações e proporcionar melhor visualização dos resultados de cada estudo utilizado.

**Quadro 1 - Conteúdo dos artigos incluídos na revisão.**

ESTUDO:	TÍTULO:	ACHADOS PRINCIPAIS:
Nunes et al., 2022	Associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 ao tratamento de insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura	Analisou os efeitos da empagliflozina e da dapagliflozina em pacientes com IC FEp (FE média de 66%) e IC FEr (FE média de 28,3%). Foi notado um efeito mais pronunciado destas medicações na diminuição das hospitalizações por insuficiência cardíaca, além de uma significativa melhoria na morbidade e mortalidade associadas à doença. Além disso, a combinação de sacubitril/valsartana junto à dapagliflozina, em virtude de seus diferentes mecanismos de ação, pôde clinicamente reduzir a mortalidade cardiovascular, as hospitalizações por insuficiência cardíaca e a mortalidade por todas as causas.
Morrow et al., 2019	Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial	Este estudo evidenciou, em uma análise exploratória, que o tratamento com um inibidor do receptor de angiotensina associado um inibidor do receptor de neprilissina reduziram significativamente as concentrações de NT-proBNP (porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B) e as repercussões clínicas. Demonstrando que houve a redução de uma combinação de novas hospitalizações por IC ou morte cardiovascular em pacientes com fração de ejeção inferior a 40%, tratados com essa medicação.
McMurray et al., 2019	Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction	Este ensaio clínico DAPA-HF investigou a eficácia da dapagliflozina, um inibidor do SGLT2, em comparação com um placebo em pacientes que apresentavam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida nas classes II, III e IV, independentemente da presença ou ausência de diabetes. Neste estudo, os pacientes que receberam dapagliflozina apresentaram uma diminuição de 26% no risco de

		morte cardiovascular ou agravamento da insuficiência cardíaca em comparação com o tratamento padrão isolado. Uma análise exploratória adicional do DAPA-HF confirmou a melhoria do desfecho primário, independente do estado diabético do paciente.
Packer et al., 2020	Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure	Demonstrou que indivíduos que possuíam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e foram submetidos ao tratamento com empagliflozina experimentaram uma diminuição de 25% no risco de morte cardiovascular ou agravamento da insuficiência cardíaca, além de uma redução de 30% no risco de hospitalização por IC.
Vaduganathan et al., 2020	Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials	Nesta pesquisa, os participantes, que possuíam média de fração de ejeção de 26,1%, que receberam tratamento abrangente (INRA, betabloqueadores, ARM, e SGLT2i) apresentaram uma redução de 62% na probabilidade de sofrer morte cardiovascular ou ser hospitalizado por insuficiência cardíaca. O estudo também calculou que a terapia abrangente proporcionou anos adicionais sem morte cardiovascular ou primeira hospitalização por insuficiência cardíaca, aumentando a sobrevida.
McMurray et al., 2014.	Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure.	Investigou, em pacientes que apresentavam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, os efeitos na morbidade e mortalidade ao mitigar os efeitos prejudiciais da Angiotensina II, combinando essa abordagem com a potencialização do efeito protetor dos peptídeos natriuréticos endógenos através da inibição da neprilisina. Nessa coorte, observou-se que a sacubitril-valsartana superou o enalapril, resultando em uma redução de 21% nas internações devido à piora da insuficiência cardíaca, 20% na mortalidade cardiovascular, 20% na morte súbita e 16% na mortalidade geral.
Sinha & Ghosal, 2019	Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure.	Evidenciou que, nos pacientes estudados, que apresentavam fração de ejeção que variava de 25% a 37,5%, os benefícios do uso de GLP1-a e SGLT2-i se estenderam não apenas aos indivíduos diabéticos, mas também aos não diabéticos. Seus estudos demonstraram uma diminuição nas hospitalizações devido à insuficiência cardíaca, bem como uma redução na mortalidade cardiovascular ao adicionar os iSGLT2 e análogos de GLP1 à terapia farmacológica otimizada para insuficiência cardíaca nesse perfil de paciente.
Fitchett et al., 2019	Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial	Foram 7020 pacientes avaliados pelo estudo, os quais possuíam diversificadas frações de ejeção, que iam de 70% a 25%. Em todos esses graus, demonstrou consistentes reduções no risco de morte cardiovascular, além da diminuição de eventos cardiovasculares adversos e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes tratados com empagliflozina, em comparação com os pacientes que receberam o placebo, independentemente do risco cardiovascular.
Narayanan et al., 2017	Ivabradine in the treatment of systolic heart failure – A systematic review and meta-analysis	Nas diversas meta-análises analisadas, mostrou que, em pacientes portadores de ICFEr, com média de fração de ejeção de 32,3% a ivabradina combinada a betabloqueadores resultou em uma redução nas repercussões cardíacas/mortalidade no acompanhamento em comparação com o grupo tratado apenas com betabloqueadores. A, a terapia combinada foi associada a um grau significativamente menor de morte cardiovascular ou hospitalização por piora da IC.
Cleland et al., 2018	Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials	Sua revisão combinada de 11 estudos controlados e randomizados, os quais estudaram pacientes com as três classificações de fração de ejeção na IC e média de FE de 36,59%, constatou que os betabloqueadores melhoram a função sistólica do ventrículo e estiveram relacionados a uma redução na taxa de mortalidade e a uma melhora na função sistólica do ventrículo em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Esses benefícios também se aplicam a pacientes com FEVE de 40–49% (ICFEI), um grupo no qual a terapia com betabloqueadores parece mais propensa a ajudar do que a prejudicar.
Pfeffer et al., 2016	Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Reflections on Its Treatment With an Aldosterone Antagonist	Em suas entrelinhas, nos pacientes com níveis elevados de peptídeos natriuréticos, foi observado um efeito positivo da espironolactona na redução da mortalidade cardiovascular em pacientes com uma insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular levemente reduzida (ICFEI) 44 e 50%, bem como naqueles pacientes com fração de ejeção acima dos 50% (ICFEp).
Lund et al., 2018	Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum	Nesse estudo, os pacientes com uma fração de ejeção ventricular esquerda entre 40% e 49% (ICFEI) apresentaram um resultado positivo com o uso de candesartan, demonstrando uma melhora no desfecho combinado de mortalidade cardiovascular e hospitalizações.
Fukuta et al., 2017	Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-	Sua meta-análise de ensaios clínicos observacionais com análise de escore de propensão sugere que o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina (RAS) pode estar associado a uma menor mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) em alguns estudos de coorte observacionais

	analysis of observational cohort and randomized controlled studies	com e sem análise de escore de propensão.
Lam et al., 2017	Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial	Este estudo demonstrou que a administração da dose de ataque de enalapril foi ligada a uma redução do risco de repercussões decorrentes da ICFER. A mortalidade ocorreu em 39% dos pacientes que receberam placebo, enquanto nos pacientes sob tratamento com o fármaco, houve mortalidade de 33%.
Darden et al., 2019	Implications of renin-angiotensin-system blocker discontinuation in acute decompensated heart failure with systolic dysfunction	Em pacientes portadores de ICFER que descontinuaram o uso bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona durante a hospitalização, houve um aumento quádruplo na taxa de mortalidade em 180 dias. Os dados de óbitos foram de 14% naqueles em uso de beta-bloqueadores, contra 57% naqueles que interromperam seu uso e 35% nos pacientes sem uso dessa classe de fármacos.
Solomon et al., 2016	Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial	Investigou a relação entre a fração de ejeção e o desfecho, assim como a relação entre a fração de ejeção e a eficácia do sacubitril/valsartan no estudo PARADIGM-HF. A média de fração de ejeção desses pacientes estudados era de 29,83, apresentando extremos que iam desde acima de 37,5% a menos de 17,5%. Evidenciou que pacientes no extremo inferior e no extremo superior do espectro da fração de ejeção se beneficiaram igualmente. Essas descobertas sugeriram que o sacubitril/valsartan é eficaz independentemente da fração de ejeção em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.
Prins et al., 2015	Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure A Systematic Review and Meta-Analysis	Esta meta-análise mostrou que a continuidade de uso dos beta-bloqueadores na insuficiência cardíaca agudizada estava associada a reduções significativas no risco de mortalidade hospitalar, mortalidade a curto prazo e readmissão ou morte combinadas a curto prazo. Esses dados sugerem que os beta-bloqueadores devem ser mantidos nestas situações, se a situação clínica permitir, na tentativa de reduzir os resultados adversos.
Kotecha et al., 2017	Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure	Demonstrou que os Beta bloqueadores reduzem a mortalidade em todas as frequências cardíacas estudadas em pacientes com ICFER em ritmo sinusal e naqueles que alcançaram frequências cardíacas de repouso mais baixas em ensaios clínicos randomizados com dose titulada tiveram menor mortalidade.
Stolfo et al., 2019	Association between beta-blocker use and mortality/morbidity in older patients with heart failure with reduced ejection fraction. A propensity score-matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry.	Em pacientes com ICFER com idade $\geq 80$ anos, o uso de beta-bloqueadores foi alto, embora menor do que naqueles com idade $< 80$ anos, e foi associado a um risco reduzido de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular. Sua análise apoia a recomendação atual das diretrizes sobre terapia com beta-bloqueadores em pacientes com ICFER, independentemente da idade.
Tamaki et al., 2021	Lower In-Hospital Mortality With BetaBlocker Use at Admission in Patients With Acute Decompensated Heart Failure	Avaliou 3817 pacientes com ICFER em descompensação aguda, cuja média de fração de ejeção era de aproximadamente 27,5%, sendo um percentual considerável deles com FE abaixo de 25%. Desses, aqueles em uso de beta-bloqueadores apresentaram taxas significativamente mais baixas de mortalidade hospitalar (4,4% versus 7,6%, de placebo). Além disso, a associação do uso de beta-bloqueadores com um menor risco de mortalidade hospitalar foi relativamente mais proeminente em pacientes que recebiam doses maiores de beta-bloqueadores.
Ouwerkerk et al., 2020	Effects of combined renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor and beta-blockertreatment on outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights fromBIOSTAT-CHF and ASIAN-HF registries	Em seu estudo, sugeriu que os melhores resultados tenham sido observados em pacientes que atingiram 100% da dose alvo combinada recomendada tanto para IECA/BRA quanto para $\beta$ -bloqueadores. O uso de doses mais baixas de ambas as classes de medicamentos associadamente com pelo menos 50% da dose plena dos mesmos, foi associado a melhores resultados sob a mortalidade quando comparado à dose alvo de apenas uma dessas classes.
Chaudhary et al., 2016	Ivabradine: Heart Failure and Beyond	Demonstrou que a administração conjunta de ivabradina associada a beta-bloqueador em pacientes com FC maior ou igual a 70 pode representar uma grande oportunidade para melhorar a condição dos pacientes com ICFER, melhorando a condição clínica e diminuindo a morbimortalidade
Pfeffer et al., 2015	Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial	Em uma análise retrospectiva de subgrupos do ensaio clínico TOPCAT, demonstrou que a espironolactona pode levar a uma certa redução na morbidade e mortalidade no subgrupo de pacientes com BNP elevado (BNP $> 100$ pg/ml ou NT- proBNP $> 360$ pg/ml). Nesse estudo tais pacientes apresentavam fração de ejeção média de 56%.

Solomon et al., 2022	Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction	Entre os pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (média da fração de ejeção: 54%), o uso da dapagliflozina resultou em um menor risco do desfecho composto primário (piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular), em menos eventos de piora da insuficiência cardíaca e mortes cardiovasculares, e em uma menor carga de sintomas, sem excesso de eventos adversos.
Anker et al., 2021	Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction	Demonstrou que a empagliflozina reduziu o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada, com média de fração de ejeção de 54%. Esse benefício foi consistente nesses subgrupos predefinidos de fração de ejeção e foi observado independentemente da presença ou não de diabetes.
Solomon et al., 2019	Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	Nesse estudo, o sacubitril/valsartana falhou, na ICFEP, em demonstrar benefício em seu desfecho primário de hospitalização por IC ou morte cardiovascular no ensaio PARAGON-HF; exceto no grupo das mulheres, nas quais, neste contexto de ICFEP, podem se beneficiar do sacubitril/valsartana, uma vez que o fármaco reduziu em 27% o desfecho primário em comparação ao placebo, em uma análise de subgrupo pré-especificada
Salah et al., 2021	Meta-Analysis of Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction	Em sua meta-análise, notou-se que o sacubitril/valsartana levou à redução de níveis de NT-pro-BNP e melhora da qualidade de vida de pacientes com ICFEP.

Fonte: Bases de dados selecionadas pelos autores (2024).

#### 4. Discussão

Os estudos em questão analisados avaliaram a repercussão e efetividade das medicações disponíveis no arsenal terapêutico da insuficiência cardíaca sob a queda da morbimortalidade dos pacientes, de modo a fornecer uma visão abrangente desses tratamentos e seu impacto no manejo da insuficiência cardíaca (IC) em diferentes contextos clínicos. Dessa forma, algumas classes de medicamentos demonstraram boa efetividade sob o aumento da sobrevida nesses pacientes, as quais já são fortemente recomendados pelas novas diretrizes e serão melhor discutidas a seguir.

A literatura médica contemporânea tem demonstrado o papel relevante dos inibidores do cotransportador SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca (IC). A revisão realizada por Nunes et al. (2022) destaca os efeitos mais pronunciados da empagliflozina e dapagliflozina na redução das hospitalizações por IC, bem como na melhoria da morbidade e mortalidade associadas à doença. Esses achados corroboram com estudos clínicos como o ensaio DAPA-HF, conduzido por McMurray et al. (2019), que evidenciou uma redução significativa no risco de morte cardiovascular ou agravamento da IC em pacientes tratados com dapagliflozina. Além disso, o estudo realizado por Packer et al. (2020) demonstrou uma diminuição no risco de morte cardiovascular ou agravamento da IC em pacientes submetidos ao tratamento com empagliflozina. Um aspecto particularmente interessante é a sinergia observada entre os inibidores do SGLT2 e outras terapias farmacológicas comumente utilizadas no tratamento da IC, Vaduganathan et al. (2020) mostrou que uma terapia abrangente, que inclui inibidores do SGLT2, betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina (INRA) e antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM), resultou em uma redução significativa na probabilidade de morte cardiovascular ou hospitalização por IC.

Os fármacos inibidores do receptor de angiotensina e neprilisina também se encontram em franca ascensão nos consensos sobre o tratamento da IC. O estudo PIONEER-HF, de Morrow et al. (2019), destaca a eficácia dessa abordagem na redução das concentrações de NT-proBNP e nas repercussões clínicas adversas, evidenciando uma significativa redução nas hospitalizações por IC ou morte cardiovascular. Esses achados corroboram com os resultados do estudo PARADIGM-HF, de McMurray et al. (2014), que demonstrou uma superioridade da sacubitril-valsartana sobre o medicamento enalapril, reduzindo internações por piora da IC e mortalidade cardiovascular, com desfechos positivos tanto na ICFEP, quanto na ICFEP. Além disso, a análise de Solomon et al. (2016) desse estudo PARADIGM-HF, concluiu que o benefício do sacubitril/valsartan é independente da fração de ejeção, beneficiando tanto pacientes com ICFEP no extremo inferior quanto no extremo superior do espectro. No entanto, o estudo PARAGON-HF (Solomon et al., 2019) mostrou resultados contrastantes em pacientes com IC e

fração de ejeção preservada (ICFEP), onde o sacubitril/valsartan não apresentou benefício significativo no desfecho primário, exceto em subgrupos específicos, como o de mulheres.

Os beta-bloqueadores também são fundamentais no tratamento da insuficiência cardíaca, com evidências robustas de seus benefícios em diversas situações clínicas. A meta-análise de Prins et al. (2015) fornece insights valiosos sobre o papel dos beta-bloqueadores na IC agudizada, destacando que a continuação desses medicamentos durante a descompensação aguda da IC está associada a reduções significativas no risco de mortalidade hospitalar, mortalidade a curto prazo e readmissão ou morte combinadas a curto prazo. Esses resultados sugerem que a manutenção dos beta-bloqueadores, sempre que clinicamente possível, é crucial para mitigar os resultados adversos nesse cenário clínico desafiador.

O estudo de Tamaki et al. (2021), também discorre sobre os benefícios dos beta-bloqueadores na mortalidade hospitalar em pacientes com IC agudizada, com repercussões e resultados similares, observando taxas significativamente mais baixas de mortalidade hospitalar em pacientes que receberam beta-bloqueadores, especialmente em doses mais altas. Sugerindo, junto ao trabalho de Prins et al. (2015), que o uso adequado de beta-bloqueadores pode melhorar os desfechos clínicos mesmo durante a fase aguda da IC. Além disso, o estudo de Kotecha et al. (2017) demonstra a importância da frequência cardíaca e do ritmo na eficácia dos beta-bloqueadores em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). Ele mostrou que a redução da frequência cardíaca induzida pelos beta-bloqueadores está associada a uma menor mortalidade, destacando a importância da titulação da dose para atingir esses benefícios.

Os fármacos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (BRA) também parecem desempenhar um papel crucial na redução da mortalidade a longo prazo. Darden et al. (2019) evidenciou que pacientes que interromperam o uso desses medicamentos durante a hospitalização tiveram uma taxa de mortalidade significativamente mais alta em comparação com aqueles que mantiveram a terapia. Especificamente, a taxa de mortalidade em 180 dias aumentou quatro vezes nos pacientes que descontinuaram o uso de bloqueadores do SRAA. Esses achados destacam a importância da continuidade desses medicamentos como parte integrante do manejo da insuficiência cardíaca aguda descompensada.

Além disso, outros estudos evidenciaram que outros medicamentos também reduziram mortes no tratamento da IC. Chaudhary et al. (2016) destaca o potencial da ivabradina, especialmente quando combinada com beta-bloqueadores, como uma abordagem terapêutica promissora para melhorar a condição dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, reduzindo mortes, além de seu potencial em outras condições cardiovasculares. A espironolactona, um antagonista do receptor de aldosterona, também demonstrou um efeito positivo na redução da mortalidade cardiovascular em pacientes com uma forma menos grave de insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular levemente reduzida (ICFELr). Pfeffer et al. (2016) observou essa queda na mortalidade cardiovascular em pacientes tratados com espironolactona, ressaltando o potencial benéfico dos antagonistas do receptor de aldosterona nessa população.

Já no que diz respeito à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, alguns estudos vêm abordando medicações apresentaram repercussões sob sua morbimortalidade e já vem sendo recomendadas nas diretrizes. Na análise retrospectiva de subgrupos do ensaio clínico TOPCAT, Pfeffer et al. (2014) destaca que o uso de espironolactona pode estar associado a uma redução na morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com elevação de peptídeos natriuréticos, em pacientes cuja uma fração de ejeção média foi de 56%. A espironolactona também demonstrou um efeito positivo na redução da mortalidade cardiovascular em pacientes com de insuficiência cardíaca com fração de ejeção ventricular levemente reduzida (ICFELr), Pfeffer e demais autores (2013) observaram essa redução na mortalidade cardiovascular em pacientes tratados com espironolactona, ressaltando o potencial benéfico dos antagonistas do receptor de aldosterona nessa população.

A pesquisa de Stolfo et al. (2020) focou nos pacientes idosos com IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), uma população frequentemente subestimada em estudos clínicos, e observou que o uso de beta-bloqueadores estava associado a um

risco reduzido de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em pacientes com ICFEP com idade igual ou superior a 80 anos. Isso ressalta a importância da consideração individualizada do tratamento com beta-bloqueadores, mesmo em pacientes mais idosos.

Evidências sugerem, ainda, que o uso de fármacos inibidores do sistema renina-angiotensina (IECA) está associado a uma maior sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Fukuta (2017) apresentou uma meta-análise que demonstrou essa associação, indicando que os RAS podem desempenhar um papel benéfico mesmo em pacientes com ICFEP. A eficácia do candesartan em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda entre 40% e 49% (ICFEI<sub>r</sub>) também é digna de nota. Lund et al. (2018) mostrou que o uso de candesartan resultou em uma melhoria significativa no desfecho combinado de mortalidade cardiovascular e hospitalizações nessa população específica, sugerindo que os inibidores do receptor de angiotensina podem ser eficazes em pacientes com ICFE<sub>r</sub>.

Por sua vez, Solomon e seus colaboradores (2022) demonstraram que a dapagliflozina proporcionou benefícios significativos em pacientes com insuficiência cardíaca e uma fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, com uma média de fração de ejeção de 54%, resultando em uma redução do risco de eventos cardiovasculares adversos e uma menor carga sintomática, sem aumento de eventos adversos. Além disso, os resultados do estudo de Anker et al. (2021) corroboram essas descobertas, mostrando que a empagliflozina reduziu efetivamente o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção preservada, independentemente da presença de diabetes, enfatizando a importância dessa classe de medicamentos na gestão eficaz da insuficiência cardíaca.

## 5. Conclusão

A revisão abrangente dos estudos analisados fornece insights valiosos sobre a eficácia e o impacto das medicações disponíveis no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) na sobrevida dos pacientes. A partir dessas evidências, fica claro que algumas classes de medicamentos desempenham um papel fundamental, nesse sentido, no manejo da IC, demonstrando boa efetividade na redução da mortalidade e morbidade associadas à doença, através dos mais diversos mecanismos. Os resultados destacam a eficácia de várias classes de medicamentos, incluindo inibidores do cotransportador SGLT2, inibidores do receptor de angiotensina e neprilisina (ARNI), beta-bloqueadores e bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (BRA), entre outros.

Os inibidores do cotransportador SGLT2 emergem como uma opção terapêutica promissora, com resultados consistentes em reduzir hospitalizações por IC e melhorar os desfechos cardiovasculares adversos, com boas evidências tanto na ICFE<sub>r</sub> quanto na ICFE<sub>p</sub>. A sinergia entre os inibidores do SGLT2 e outras terapias farmacológicas, como betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina e da nepresilina, e antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM), destaca a importância de uma abordagem terapêutica abrangente na gestão da IC.

A classe dos fármacos inibidores do receptor de angiotensina e neprilisina também vem ganhando destaque entre as novas diretrizes de tratamento da IC, com evidências robustas de sua boa efetividade, inclusive quando comparado a outras medicações já consagradas na terapêutica da IC. Além disso, os beta-bloqueadores e os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (BRA) demonstraram consistentemente benefícios na redução da morbimortalidade, ressaltando a importância de sua continuidade no tratamento da IC.

Além disso, é crucial reconhecer a importância da individualização do tratamento, levando em consideração fatores como a fração de ejeção, idade e comorbidades dos pacientes. Estudos como o PARAGON-HF enfatizam a heterogeneidade da IC e a necessidade de abordagens específicas para diferentes subgrupos de pacientes, como aqueles com fração de ejeção preservada, que por vezes é subestimada. Nesses pacientes portadores de ICFE<sub>p</sub>, fármacos como os inibidores de SGLT2, diuréticos e os inibidores do receptor de angiotensina e neprilisina apresentaram maior eficácia no aumento da sobrevida.

Diante dessas evidências, é fundamental que os profissionais de saúde estejam atualizados sobre esses artigos, diretrizes e recomendações mais recentes para garantir a melhor abordagem terapêutica aos pacientes com IC, visando reduzir a morbimortalidade e melhorar a sua evolução clínica. Os trabalhos analisados forneceram uma base sólida para a prática clínica atualizada e bem respaldada, com destaque para a importância da implementação de terapias baseadas em evidências para otimizar o manejo da IC e otimizar os desfechos dos pacientes. Essa análise e aprendizado são essenciais para enfrentar os diversos desafios associados à IC, possibilitando uma melhora na qualidade de vida e na sobrevivência dos pacientes afetados por essa patologia tão relevante no contexto da medicina.

Em última análise, a realização de novos estudos sobre essa importante temática é extremamente necessária e pertinente, pois não apenas expandirá o conhecimento científico a respeito, mas também oferecerá oportunidades para melhorar significativamente os resultados clínicos e qualidade de vida, bem como para otimizar os desfechos nesses pacientes acometidos. Esses esforços contínuos nesse sentido são fundamentais para avançar na luta contra as doenças cardiovasculares e garantir que os pacientes recebam os cuidados mais eficazes e atualizados possíveis.

## Referências

- Albuquerque, D. C. de, Souza Neto, J. D., Bacal, F., Rohde, L. E. P., Bernardes-Pereira, S., Berwanger, O., & Almeida, D. R. (2015). I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.5935/abc.20150031LBUQUERQUE DC, et al. I registro brasileiro de insuficiência cardíaca—aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2015; 104: 433-442>
- Almeida, D. J. (2020). Patologias associadas ao consumo abusivo de álcool. *Relatório de Estágio e Monografia, Universidade de Coimbra. Estudogeral.uc.pt*. <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/93047>
- Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., Brunner-La Rocca, H.-P., Choi, D.-J., Chopra, V., Chuquiure-Valenzuela, E., Giannetti, N., Gomez-Mesa, J. E., Janssens, S., Januzzi, J. L., Gonzalez-Juanatey, J. R., Merkely, B., Nicholls, S. J., Perrone, S. V., Piña, I. L., & Ponikowski, P. (2021). Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 385(16). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>
- Chaudhary, R., Garg, J., Krishnamoorthy, P., Shah, N., Lanier, G., Martinez, M. W., & Freudenberger, R. (2016). Ivabradine: Heart Failure and Beyond. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 21(4), 335–343. <https://doi.org/10.1177/1074248415624157>
- Cleland, J. G. F., Bunting, K. V., Flather, M. D., Altman, D. G., Holmes, J., Coats, A. J. S., Manzano, L., McMurray, J. J. V., Ruschitzka, F., van Veldhuisen, D. J., von Lueder, T. G., Böhm, M., Andersson, B., Kjekshus, J., Packer, M., Rigby, A. S., Rosano, G., Wedel, H., Hjalmarson, Å., & Wikstrand, J. (2018). Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *European Heart Journal*, 39(1), 26–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>
- Darden, D., Drazner, M. H., Mullens, W., Dupont, M., Tang, W., & Grodin, J. L. (2019). Implications of renin-angiotensin-system blocker discontinuation in acute decompensated heart failure with systolic dysfunction. *Clinical Cardiology*, 42(10), 1010–1018. <https://doi.org/10.1002/clc.23260>
- Fitchett, D., Inzucchi, S. E., Cannon, C. P., McGuire, D. K., Scirica, B. M., Johansen, O. E., Sambeviski, S., Kaspers, S., Pfarr, E., George, J. T., & Zinman, B. (2019). Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME. *Trial. Circulation*, 139(11), 1384–1395. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037778>
- Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., & Ohte, N. (2017). Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Failure Reviews*, 22(6), 775–782. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9637-0>
- Koenigsberger, D., Marquez, A., Hughes, P. R. (2021). Prescribe an SGLT2 inhibitor for heart failure in the absence of diabetes? *The Journal of Family Practice*, 70(6). <https://doi.org/10.12788/jfp.0235>
- Kotecha, D., Flather, M. D., Altman, D. G., Holmes, J., Rosano, G., Wikstrand, J., Packer, M., Coats, A. J. S., Manzano, L., Böhm, M., Veldhuisen, D. J., van, Andersson, B., Wedel, H., Lueder, T. G. von, Rigby, A. S., Hjalmarson, Å., Kjekshus, J., Cleland, J. G. F., & Group, B.-B. in H. F. C. (2017). Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(24), 2885–2896. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001>
- Lakatos, E. M., Marconi, M. A. (2017). *Fundamentos de metodologia científica I* (Vol. 08). Editora Atlas
- Lam, P. H., Dooley, D. J., Fonarow, G. C., Butler, J., Bhatt, D. L., Filippatos, G. S., Deedwania, P., Forman, D. E., White, M., Fletcher, R. D., Arundel, C., Blackman, M. R., Adamopoulos, C., Kanonidis, I. E., Aban, I. B., Patel, K., Aronow, W. S., Allman, R. M., Anker, S. D., & Pitt, B. (2017). Similar clinical benefits from below-target and target dose enalapril in patients with heart failure in the SOLVD Treatment trial. *European Journal of Heart Failure*, 20(2), 359–369. <https://doi.org/10.1002/ejhf.937>
- Lund, L. H., Claggett, B., Liu, J., Lam, C. S., Jhund, P. S., Rosano, G. M., Swedberg, K., Yusuf, S., Granger, C. B., Pfeffer, M. A., McMurray, J. J. V., Solomon, S. D. (2018). Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*, 20(8), 1230–1239. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1149>

- McMurray, J. J. V., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., & Zile, M. R. (2014). Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 993–1004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409077>
- McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C.-E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., & Howlett, J. G. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>
- Morrow, D. A., Velazquez, E. J., DeVore, A. D., Desai, A. S., Duffy, C. I., Ambrosy, A. P., Gurm, Y., McCague, K., Rocha, R., & Braunwald, E. (2019). Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF. *Trial. Circulation*, 139(19), 2285–2288. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.039331>
- Narayanan, M. A., Reddy, Y. N. V., Baskaran, J., Deshmukh, A., Benditt, D. G., & Raveendran, G. (2017). Ivabradine in the treatment of systolic heart failure - A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Cardiology*, 9(2), 182–190. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.182>
- Nunes, L. C., Henriques, M. F., Brito, M. L. V. de L., Oliveira, C. R. V., & Reis, B. C. C. (2022). Associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 ao tratamento de insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 10, e10336. <https://doi.org/10.25248/reamed.e10336.2022>
- Ouwkerk, W., Teng, T. K., Tromp, J., Tay, W. T., Cleland, J. G., Veldhuisen, D. J., Dickstein, K., Ng, L. L., Lang, C. C., Anker, S. D., Zannad, F., Hung, C., Sawhney, J. P. S., Naik, A., Shimizu, W., Hagiwara, N., Wander, G. S., Anand, I., Richards, A. M., & Voors, A. A. (2020). Effects of combined renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor and beta-blocker treatment on outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from BIOSTAT-CHF and ASIAN-HF registries. *European Journal of Heart Failure*, 22(8), 1472–1482. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1869>
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D.-J., Chopra, V., & Chuquiure, E. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 383(15). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>
- Pfeffer, M. A., Braunwald, E. (2016). Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Reflections on Its Treatment With an Aldosterone Antagonist. *JAMA Cardiology*, 1(1), 7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2015.0356>
- Pfeffer, M. A., Claggett, B., Assmann, S. F., Boineau, R., Anand, I. S., Clausell, N., Desai, A. S., Diaz, R., Fleg, J. L., Gordeev, I., Heitner, J. F., Lewis, E. F., O'Meara, E., Rouleau, J.-L., Probstfield, J. L., Shaburishvili, T., Shah, S. J., Solomon, S. D., Sweitzer, N. K., & McKinlay, S. M. (2015). Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*, 131(1), 34–42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255>
- Prins, K. W., Neill, J. M., Tyler, J. O., Eckman, P. M., & Duval, S. (2015). Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC. Heart Failure*, 3(8), 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.03.008>
- Rohde, L. E. P., Montero, M. W., Bocchi, E. A., Clausell, N. O., Albuquerque, D. C. de, Rassi, S., Colafranceschi, A. S., Freitas Junior, A. F. de, Ferraz, A. S., Biolo, A., Barretto, A. C. P., Ribeiro, A. L. P., Polanczyk, C. A., Gualandro, D. M., Almeida, D. R., Silva, E. R. R. da, Figueiredo, E. L., Mesquita, E. T., Marcondes-Braga, F. G., & Cruz, F. da S. D. da. (2018). Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 111(3). <https://doi.org/10.5935/abc.20180190>
- Salah, H. M., Fudim, M., Al'Aref, S. J., Khan, M. S., Almarzooq, Z. I., Devabhaktuni, S. R., Mentz, R. J., Butler, J., & Greene, S. J. (2021). Meta-Analysis of Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology*, 145, 165–168. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.01.013>
- Sinha, B., & Ghosal, S. (2019). Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 150, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.014>
- Snyder, H. (2019). Literature Review as a Research methodology: an Overview and Guidelines. *Journal of Business Research*, 104(1), 333–339. ScienceDirect. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Solomon, S. D., Claggett, B., Desai, A. S., Packer, M., Zile, M., Swedberg, K., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Starling, R. C., Kozan, Ö., Dukát, A., Lefkowitz, M. P., & McMurray, J. J. V. (2016). Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*, 9(3). <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.115.002744>
- Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Anand, I. S., Ge, J., Lam, C. S. P., Maggioni, A. P., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, M. A., Pieske, B., Redfield, M. M., Rouleau, J. L., van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Zile, M. R., Desai, A. S., Claggett, B., Jhund, P. S., Boytsov, S. A., & Comin-Colet, J. (2019). Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(17), 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908655>
- Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Martinez, F., Shah, S. J., Desai, A. S., Jhund, P. S., Belohlavek, J., Chiang, C.-E., Borleffs, C. J. W., Comin-Colet, J., Dobreanu, D., Drozd, J., & Fang, J. C. (2022). Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206286>
- Stolfo, D., Uijl, A., Benson, L., Schrage, B., Marat Fudim, Asselbergs, F. W., Koudstaal, S., Sinagra, G., Ulf Dahlström, Rosano, G., & Savarese, G. (2019). Association between beta-blocker use and mortality/morbidity in older patients with heart failure with reduced ejection fraction. A propensity score-matched analysis from the Swedish Heart Failure Registry. *European Journal of Heart Failure*, 22(1), 103–112. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1615>
- Tamaki, Y., Yaku, H., Morimoto, T., Inuzuka, Y., Ozasa, N., Yamamoto, E., Yoshikawa, Y., Miyake, M., Kondo, H., Tamura, T., Kitai, T., Iguchi, M., Nagao, K., Nishikawa, R., Kawase, Y., Morinaga, T., Kawato, M., Toyofuku, M., Sato, Y., & Kuwahara, K. (2021). Lower In-Hospital Mortality With Beta-Blocker Use at Admission in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*, 10(13). <https://doi.org/10.1161/jaha.120.020012>

Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Jhund, P. S., Cunningham, J. W., Pedro Ferreira, J., Zannad, F., Packer, M., Fonarow, G. C., McMurray, J. J. V., & Solomon, S. D. (2020). Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*, 396(10244), 121–128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)

Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J. V., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., & Sam, F. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*, 128(16). <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31829e8776>