

Prevalência e Determinantes Clínicos da Terapia Farmacológica Otimizada na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

Prevalence and Clinical Determinants of Optimized Pharmacological Therapy in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Anderson Oliveira Estevan,¹ Ana Luísa Guedes de Franca e Silva,¹ Salvador Rassi Filho,¹ Aguiinaldo Figueiredo de Freitas Júnior,¹ Salvador Rassi¹

Universidade Federal de Goiás,¹ Goiânia, GO – Brasil

Resumo

Fundamento: Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), o tratamento medicamentoso otimizado (TMO) com betabloqueador, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) (ou sacubitril/valsartana), espironolactona e inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) em dose-alvo ou máxima tolerada reduz morbimortalidade. Contudo, dados reais mostram sua subutilização.

Objetivo: Estimar a prevalência e associações clínicas que interfiram na utilização do TMO na prática clínica.

Método: Estudo observacional de corte transversal com pacientes ambulatoriais com ICFEr atendidos em hospital terciário. Fatores clínicos associados ao tratamento foram avaliados por regressão logística binária (intervalo de confiança de 95%).

Resultados: Foram analisados 266 pacientes (idade média de 61 anos; 62,4% do sexo masculino), 113 (42,5%) com etiologia chagásica. Fração de ejeção média foi 34,2%. Vasodilatadores, betabloqueadores, espironolactona e gliflozinas foram prescritos em 88%, 95,9%, 85,3% e 27,4%, respectivamente. A prevalência de TMO foi de 7,9% (21 pacientes). Diabetes foi associado à maior probabilidade de uso da TMO ($p=0,034$). Doença de Chagas foi associada a menor probabilidade de receber vasodilatadores ($p=0,015$) e maior uso de furosemida, amiodarona e digoxina ($p<0,005$). Doença renal crônica (DRC), idade maior que 60 anos, pressão arterial menor que 100mmHg e uso de furosemida foram associados a menor uso de vasodilatadores ($p=0,003$; 0,025, 0,010 e 0,046). DRC foi associada a menor uso de espironolactona ($p=0,002$). Diabetes ($p=0,002$) e uso de furosemida (0,005) foram associadas ao uso de iSGLT2.

Conclusão: Apesar da prevalência elevada da prescrição de drogas modificadoras de doença, o uso do TMO foi significativamente menor que o esperado. DRC, idade avançada, hipotensão arterial e uso concomitante de furosemida foram associados à redução da probabilidade de receber esses fármacos, enquanto diabetes foi associado com maior chance de uso do TMO.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca Sistólica; Tratamento Farmacológico.

Abstract

Background: In heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), optimized medical therapy (OMT) with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs) (or sacubitril/valsartan), spironolactone, and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), at target or maximally tolerated doses, reduces morbidity and mortality. However, real-world data show its underuse.

Objective: To estimate the prevalence and clinical associations that influence the use of OMT in clinical practice. Methods: Cross-sectional observational study including outpatients with HFrEF treated at a tertiary hospital. Clinical factors associated with therapy were assessed using binary logistic regression (95% confidence interval).

Results: A total of 266 patients were analyzed (mean age 61 years; 62.4% male), 113 (42.5%) with Chagas disease etiology. Mean ejection fraction was 34.2%. Vasodilators, beta-blockers, spironolactone, and SGLT2i were prescribed in 88%, 95.9%, 85.3%, and 27.4% of patients, respectively. The prevalence of OMT was 7.9% (21 patients). Diabetes was associated with a higher likelihood of OMT use ($p = 0.034$). Chagas disease was associated with lower probability of receiving vasodilators ($p = 0.015$) and greater use of furosemide, amiodarone, and digoxin ($p < 0.005$). Chronic kidney disease (CKD), age > 60 years, systolic blood pressure < 100 mmHg, and use of furosemide were associated with

Correspondência: Anderson Oliveira Estevan •

Universidade Federal de Goiás – Cardiologia - R. 235, s/n. CEP 74605-220, Setor Leste, Universitário Goiânia, GO - Brasil

E-mail: estevan.anderson@hotmail.com

Artigo recebido em 25/04/2025, revisado em 23/12/2025, aceito em 26/02/2026

Editor responsável pela revisão: Germano Souza

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20250018>

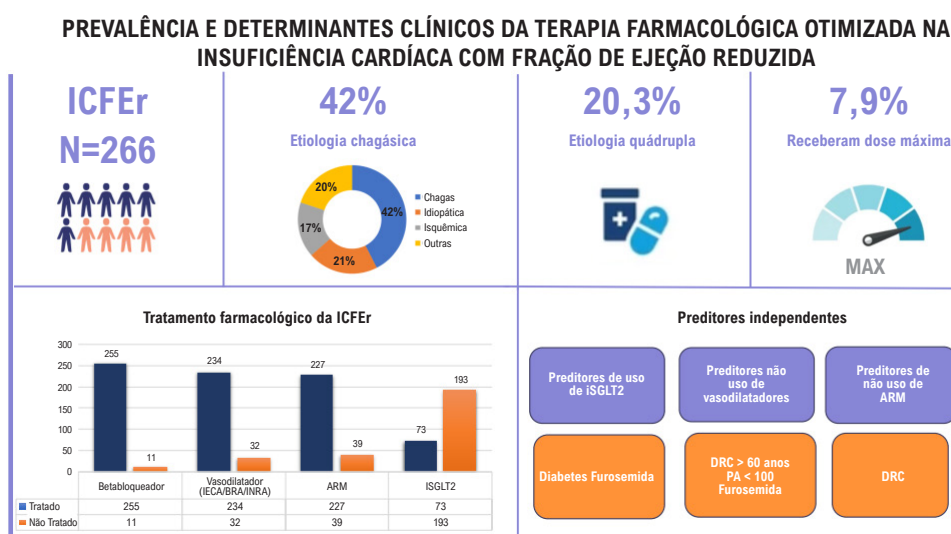
lower use of vasodilators ($p = 0.003$; 0.025 ; 0.010 ; and 0.046). CKD was associated with lower use of spironolactone ($p = 0.002$). Diabetes ($p = 0.002$) and use of furosemide ($p = 0.005$) were associated with SGLT2i use.

Conclusion: Despite the high prevalence of prescription of disease-modifying drugs, the use of OMT was significantly lower than expected. CKD, advanced age, arterial hypotension, and concomitant use of furosemide were associated with a reduced likelihood of receiving these agents, whereas diabetes was associated with a higher probability of OMT use.

Keywords: Heart Failure; Systolic Heart Failure; Drug Therapy.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Figura Central: Prevalência e Determinantes Clínicos da Terapia Farmacológica Otimizada na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 4(4):e20250018

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas dos receptores mineralocorticoides; INRA: inibidores do receptor de angiotensina–neprilisina; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio–glicose tipo 2; DRC: doença renal crônica. Fonte: os autores.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa um desafio significativo para a saúde pública global, demandando abordagens terapêuticas eficazes para melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes.^{1,2} Nas últimas décadas, houve um avanço substancial na compreensão da fisiopatologia da IC com fração de ejeção reduzida (ICFeR), o que levou ao desenvolvimento de tratamentos farmacológicos capazes de modificar o prognóstico da doença.³⁻⁵

Inicialmente, o manejo da ICFeR foi guiado por estratégias hemodinâmicas focadas em sintomas, com uso de diuréticos, digitálicos e vasodilatadores. No entanto, essa abordagem mostrou-se insuficiente para alterar a progressão da doença. Com melhor entendimento da fisiopatologia da IC, a modulação do sistema neuro-hormonal passou a ser o foco do tratamento.^{4,5} Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) representaram um marco no tratamento da ICFeR, com redução na morbimortalidade da doença.⁶ Posteriormente, antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM) e betabloqueadores (BB) foram incorporados ao tratamento, consolidando a “terapia tripla” como a base do tratamento para ICFeR.⁷ Recentemente, os inibidores da neprilisina e dos receptores de angiotensina (INRA), bem como os Inibidores do co-Transportador de Sódio–Glicose 2 (iSGLT2), tiveram sua eficácia demonstrada em ensaios clínicos, sendo incorporados ao arsenal terapêutico na ICFeR.^{8,9}

O uso dessas drogas modificou o tratamento da ICFeR, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida e sobrevivência. O uso da terapia quádrupla, nas doses-alvo recomendadas ou na dose máxima tolerada pelo paciente, convencionou-se como tratamento medicamentoso otimizado (TMO) para ICFeR.¹⁰⁻¹² Apesar das evidências clínicas e das diretrizes estabelecidas, persiste uma lacuna significativa entre

Artigo Original

as recomendações da literatura e a implementação do TMO na prática clínica, refletindo desafios multifatoriais.^{13,14}

O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de prescrição do TMO em uma população de pacientes com ICFeR, de acordo com as diretrizes atuais, bem como identificar possíveis fatores clínicos que possam interferir no uso das classes farmacológicas recomendadas e de suas respectivas doses. Compreender a aplicação da TMO em pacientes de mundo real contribui para identificar barreiras e promover estratégias para melhorar o tratamento e consequentemente o prognóstico da ICFeR.

Métodos

Coleta de dados

Os dados foram coletados em um período de 12 meses. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional (CEP) em 28/03/2022, sob o número 5.315.449. O CEP concedeu dispensa do Termo de consentimento livre e esclarecido, conforme previsto pela Resolução nº 466/2012. As informações foram coletadas, por meio de questionário estruturado, a partir do registro da consulta de rotina dos pacientes atendidos no ambulatório de IC de um hospital universitário terciário.

O estudo incluiu adultos de ambos os sexos com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico de IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida ($\leq 40\%$). Foram incluídos pacientes com pelo menos duas visitas ao ambulatório de cardiologia. Os critérios de exclusão foram: cuidados paliativos (IC terminal), hemodiálise, transplante cardíaco e internação nos três meses anteriores à consulta, uma vez que tais condições poderiam alterar a prescrição da terapia farmacológica da IC.

Variáveis e definições

O questionário de avaliação de dados incluiu variáveis demográficas (sexo, idade e raça), história da IC (etiologia e fração de ejeção), variáveis clínicas (classe funcional, pressão arterial e frequência cardíaca), variáveis laboratoriais (taxa de filtração glomerular, glicemia e eletrólitos) e comorbidades. A FEVE foi aferida pelo método de Simpson, com base no último ecocardiograma.

A terapia quádrupla foi definida como uso concomitante de IECA/BRA/INRA associado a betabloqueador, antagonista de receptor mineralocorticoide e iSGLT2. O TMO foi definido como uso concomitante da terapia quádrupla em dose-alvo ou

na máxima dose tolerada, de acordo com a última Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021.¹⁵ A dose máxima tolerada foi definida pela presença de tentativa anterior de progressão de dose sem sucesso e pela presença de hipotensão (menos de 100 mmHg) e/ou frequência cardíaca (FC) menor que 60 bpm. A titulação da dose foi avaliada comparando-se de forma evolutiva as prescrições dos últimos 12 meses.

Análise estatística

O banco de dados foi tabulado no EPIDATA® versão 3.0, com dupla digitação e posterior checagem para minimizar erros de digitação. As análises foram conduzidas utilizando o software IBM SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA), considerando um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Para a comparação das variáveis categóricas entre os grupos, utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson, enquanto as variáveis contínuas foram analisadas pelo teste t de Student para amostras independentes. Os resultados foram expressos em média e desvio-padrão para variáveis contínuas e em frequência absoluta e relativa para variáveis categóricas.¹⁶

O perfil sociodemográfico, as etiologias, o perfil clínico e de medicamentos foram testados em cinco modelos distintos (uso do TMO, vasodilatadores, betabloqueadores, antagonista mineralocorticoides e iSGLT2). Cada modelo foi composto de duas etapas. Primeiramente, foi realizada uma regressão logística univariada para avaliar a associação entre cada possível variável preditora e a variável resposta de cada modelo. As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na primeira etapa foram incluídas na análise de regressão logística multivariada (segunda etapa). Os resultados foram apresentados em termos de estatística de Wald, coeficiente de determinação pseudo- R^2 , odds ratio (OR) com IC 95% e valores de p.

Resultados

Foram avaliados dados de 524 pacientes atendidos no período do estudo. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final foi de 266 pacientes com ICFeR.

Características da amostra

A caracterização da amostra total e conforme o TMO é apresentada na Tabela 1. A idade média dos pacientes foi de $61,33 \pm 13,24$ anos, sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,583$). A maioria dos participantes era do sexo masculino

Tabela 1 – Caracterização do perfil epidemiológico e comorbidades na amostra total e de acordo com o tratamento médico otimizado (n = 266)

	Total	TMO		p
		Não	Sim	
Idade – anos (M $\pm$ DP)	61,33 $\pm$ 13,24	61,20 $\pm$ 13,45	62,86 $\pm$ 10,77	0,583
Sexo n (%)				
Feminino	100 (37,6)	95 (38,8)	5 (23,8)	0,174
Masculino	166 (62,4)	150 (61,2)	16 (76,2)	

Raça n (%)				
Amarela	3 (1,1)	3 (1,2)	0 (0,0)	
Branca	78 (29,3)	73 (29,8)	5 (23,8)	0,334
Parda	162 (60,9)	150 (61,2)	12 (57,1)	
Preta	23 (8,6)	19 (7,8)	4 (19,0)	
Etiologia da IC n (%)				
Chagas	113 (42,5)	104 (42,4)	9 (42,9)	
Idiopática	56 (21,1)	52 (21,2)	4 (19,0)	0,962
Isquêmica	44 (16,5)	41 (16,7)	3 (14,3)	
Outras	53 (19,9)	48 (19,6)	5 (23,8)	
PAS (mmHg) média ± DP	111,91 ± 19,53	112,43 ± 19,33	105,81 ± 21,25	0,136
Fração de ejeção (%)	34,54 ± 10,63	34,64 ± 10,68	29,57 ± 8,94	0,049
Frequência cardíaca (bpm)	67,77 ± 12,23	68,26 ± 12,41	62,05 ± 8,15	0,045
NYHA				
I	111 (41,7)	105 (42,9)	6 (28,6)	
II	108 (40,6)	95 (38,8)	13 (61,9)	
III	40 (15,0)	38 (15,5)	2 (9,5)	
IV	7 (2,6)	7 (2,9)	0 (0,0)	
Uso de dispositivos n (%)				
Não	189 (71,1)	175 (71,4)	14 (66,7)	0,644
Sim	77 (28,9)	70 (28,6)	7 (33,3)	
Comorbidades n (%)				
HAS	135 (50,8)	128 (52,2)	7 (33,3)	0,096
DLP	76 (28,6)	69 (28,2)	7 (33,3)	0,612
Fibrilação atrial	54 (20,3)	48 (19,6)	6 (28,6)	0,326
TV/FV	35 (13,2)	33 (13,5)	2 (9,5)	0,605
DAOP	9 (3,4)	8 (3,3)	1 (4,8)	0,716
Depressão	6 (2,3)	6 (2,4)	0 (0,0)	0,468
Hipotireoidismo	61 (22,9)	55 (22,4)	6 (28,6)	0,522
DM	58 (21,8)	50 (20,4)	8 (38,1)	0,064
IAM	32 (12,0)	29 (11,8)	3 (14,3)	0,741
DRC	45 (16,9)	39 (15,9)	6 (28,6)	0,138
AVC	20 (7,5)	19 (7,8)	1 (4,8)	0,618
Anemia	37 (13,9)	34 (13,9)	3 (14,3)	0,959
DPOC	26 (9,8)	25 (10,2)	1 (4,8)	0,420
Tabagismo	17 (6,4)	17 (6,9)	0 (0,0)	0,212
Ex-tabagista	72 (27,1)	66 (26,9)	6 (28,6)	0,876

*Qui-quadrado de Pearson; **Teste t de Student; n: frequência absoluta; %: frequência relativa; AVC: acidente vascular cerebral; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC: doença renal crônica; FC: frequência cardíaca; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; M: média; NYHA: New York Heart Association; PAS: pressão arterial sistólica; DP: desvio padrão; TMO: tratamento medicamentoso otimizado; TV/FV: taquicardia ventricular / fibrilação ventricular.

(62,4%), sem diferenças entre os grupos com e sem TMO ($p = 0,174$). A FEVE foi significativamente menor nos pacientes que receberam TMO ($29,57 \pm 8,94\%$) em comparação aos que não receberam essa abordagem ($34,64 \pm 10,68\%$; $p = 0,049$). A FC, similarmente, foi significativamente menor no grupo com TMO ($62,05 \pm 8,15$ bpm vs. $68,26 \pm 12,41$ bpm; $p = 0,045$).

As demais variáveis, incluindo hipertensão arterial, diabetes mellitus, Doença Renal Crônica (DRC), e outras comorbidades, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 1). A etiologia da IC mais prevalente nesta população foi a doença de Chagas, representando 42,5% (113) da amostra, seguida pela cardiomiopatia dilatada idiopática (21%) e pela etiologia isquêmica (16,5%).

Prevalência do TMO e das classes de medicamentos

A prevalência do uso concomitante de IECA/BRA/INRA, betabloqueadores, ARM e iSGLT2 (terapia quádrupla) foi de 20,3% (54 pacientes). A prevalência do TMO, definida como a utilização de terapia quádrupla em dose-alvo ou máxima tolerada (conforme Figura central), foi de 7,9% (21 pacientes). Vasodilatadores, betabloqueadores, espironolactona e gliflozinas foram prescritos em 88%, 95,9%, 85,3% e 27,4%, respectivamente.

Dos 116 pacientes em uso de IECA, 96,5% (112) receberam enalapril, seguido de 2,6% (3) de captopril e 0,9% (1) de ramipril. Entre os usuários de BRA, 97,0% (64) estavam em uso de losartana e 3,0% (2) em uso de valsartana. 12,0% (32) apresentavam registro de contraindicação a algum vasodilatador

(disfunção renal seguida ou hipotensão). Em relação aos betabloqueadores, carvedilol, metoprolol e bisoprolol foram utilizados por 52,6% (134), 18,4% (47) e 29% (74) dos pacientes, respectivamente. 2,3% (6) possuíam registro de contraindicação ao uso dos betabloqueadores (asma grave ou bradicardia).

A espironolactona foi o ARM utilizado e a dapagliflozina, o iSGLT2. O uso de ARM foi contraindicado em 5,3% (14), sendo as principais causas disfunção renal e hipercalemia. Quanto ao iSGLT2, 0,4% (1) possuía relato de contraindicação ao uso de iSGLT2 descrito como “intolerância”.

Avaliação das doses

A Figura 1 mostra a distribuição para cada classe de medicamentos de acordo com o percentil da dose-alvo. Observou-se que a classe dos betabloqueadores apresentou a menor proporção de pacientes com doses acima de 50% da dose-alvo, conforme visto no item C da Figura 1.

Etiologia e tratamento farmacológico

A análise de regressão logística entre as etiologias da IC e o tratamento medicamentoso revelou que pacientes com doença de Chagas tiveram 61% menos chances de receber vasodilatadores ($OR = 0,39$; $IC\ 95\% = 0,18 - 0,85$; $p = 0,015$). Em contrapartida, esses pacientes tiveram maior probabilidade de prescrição de furosemida ($OR = 2,40$; $IC\ 95\% = 1,39 - 4,11$; $p = 0,001$), amiodarona ($OR = 4,98$; $IC\ 95\% = 2,89 - 8,59$; $p < 0,001$) e digoxina ($OR = 3,75$; $IC\ 95\% = 1,40 - 9,98$;

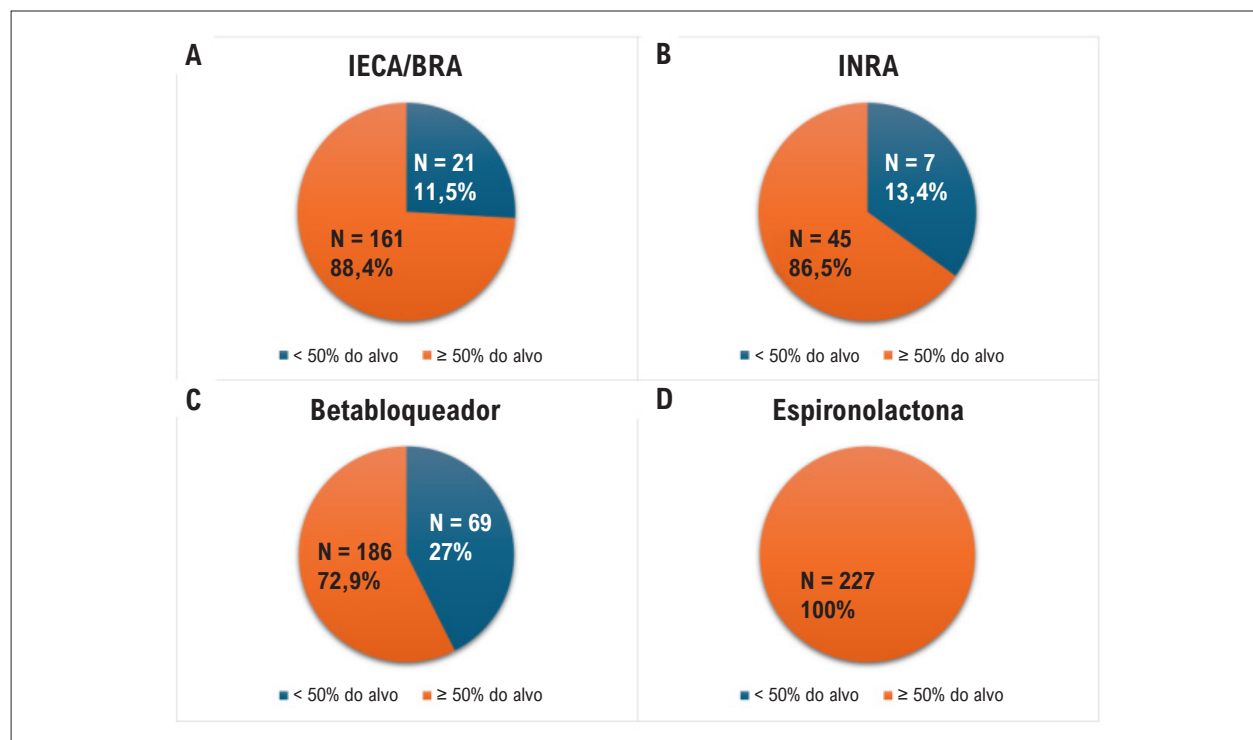


Figura 1 – Percentil da dose-alvo no tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER); IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina.

$p = 0,005$). A Tabela 2 mostra as associações encontradas. Não houve diferença significativa entre o uso dos medicamentos para IC e as demais etiologias analisadas.

Preditores de uso do TMO e das classes medicamentosas

A Tabela 3 mostra o resultado das análises de regressão logística multivariada em relação ao uso de TMO e das classes medicamentosas. Na análise multivariada para o uso do TMO, diabetes mellitus mostrou-se um preditor significativo, aumentando em 2,82 vezes a chance de uso do TMO ($OR = 2,82$; IC 95% = 1,07 - 7,24; $p = 0,036$). Além disso, os pacientes em uso do TMO apresentaram maior probabilidade de apresentar PAS <100mmHg ($OR = 2,80$; IC 95% = 1,03 - 7,02; $p = 0,043$).

No modelo final para uso dos vasodilatadores, a presença de DRC reduziu em 72% a probabilidade de uso

desta classe ($OR = 0,28$; IC 95% = 0,12 - 0,65; $p = 0,003$). Além disso, PAS < 100 mmHg reduziu em 68% a chance de uso dessa classe medicamentosa ($OR = 0,32$; IC 95% = 0,14 - 0,76; $p = 0,010$). Além disso, idade acima de 60 anos ($OR = 0,32$; IC 0,12 - 0,87; $p = 0,025$) e uso de furosemida ($OR = 0,35$; IC 0,12 - 0,98; $p = 0,046$) foram associados com menor probabilidade de uso dessa classe.

Nenhuma variável apresentou significância estatística no modelo multivariado em relação ao uso de betabloqueadores.

Em relação ao uso de espironolactona, a análise multivariada mostrou que pacientes com DRC apresentaram 74% menos chances de receber espironolactona ($OR = 0,26$; IC 95% = 0,11 - 0,62; $p = 0,002$). Por outro lado, o uso de furosemida foi fortemente associado ao uso de espironolactona, triplicando a probabilidade de uso dessa medicação ($OR = 3,90$; IC

Tabela 2 – Resultado da associação entre doença de Chagas e tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (n = 266)

Tratamento	Chagas n (%)		OR (IC 95%)	p
	Não	Sim		
Terapia quádrupla	33 (21,6)	21 (18,6)	0,83 (0,45–1,52)	0,550
TMO	12 (7,8)	9 (8,0)	1,01 (0,41–2,50)	0,971
Betabloqueadores	149 (97,4)	106 (93,8)	0,40 (0,11–1,42)	0,147
Vasodilatadores	141 (92,2)	93 (82,3)	0,39 (0,18–0,85)	0,015
Espironolactona	129 (84,3)	98 (86,7)	1,21 (0,60–2,63)	0,581
ISGLT2	40 (26,1)	33 (29,2)	1,65 (0,68–2,00)	0,580
IECA	73 (47,7)	43 (38,1)	0,67 (0,41–1,14)	0,116
BRA	43 (28,1)	23 (20,4)	0,65 (0,36–1,16)	0,148
INRA	25 (16,3)	27 (23,9)	1,60 (0,87–2,96)	0,125
Ivabradina	13 (8,5)	4 (3,5)	0,39 (0,12–1,24)	0,102
Furosemida	89 (58,2)	87 (77,0)	2,40 (1,39–4,11)	0,001
Amiodarona	30 (19,6)	62 (54,9)	4,98 (2,89–8,59)	<0,001
Digoxina	6 (3,9)	15 (13,3)	3,75 (1,40–9,98)	0,005

*Regressão logística; n: frequência absoluta; %: frequência relativa; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; INRA: inibidores do receptor de angiotensina-neprililina; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2; TMO: tratamento medicamentoso otimizado.

Tabela 3 – Análises de regressão logística multivariada para o uso do tratamento medicamentoso otimizado e das classes medicamentosas utilizadas na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

	Não	Sim	Wald	r ²	OR (IC 95%)	p
TMO						
Sexo masculino	150 (61,2)	16 (76,2)	1,42	0,08	1,91 (0,66–5,54)	0,231
DRC	39 (15,9)	6 (28,6)	1,02		1,71 (0,60–4,86)	0,312
DM	50 (20,4)	8 (38,1)	4,42		2,82 (1,07–7,24)	0,036
PAS <100	43 (17,6)	7 (33,3)	4,08		2,80 (1,03–7,02)	0,043

Betabloqueadores							
	AVC	2 (18,2)	18 (7,1)	0,91	0,06	0,44 (0,08–2,37)	0,341
	Fibrilação atrial	4 (36,4)	50 (19,6)	0,48		0,63 (0,17–2,34)	0,490
	Chagas	7 (63,6)	106 (41,6)	0,25		0,71 (0,18–2,79)	0,618
	Amiodarona	7 (63,6)	85 (33,3)	2,17		0,36 (0,09–1,40)	0,140
Vasodilatadores							
	Faixa etária >60	26 (81,3)	129 (55,1)	5,05	0,20	0,32 (0,12–0,87)	0,025
	DRC	14 (43,8)	31 (13,2)	8,75		0,28 (0,12–0,65)	0,003
	AVC	7 (21,9)	13 (5,6)	2,57		0,39 (0,13–1,23)	0,109
	TV/FV	10 (31,3)	25 (10,7)	1,10		0,56 (0,19–1,65)	0,294
	Chagas	20 (62,5)	93 (39,7)	0,87		1,61 (0,59–4,35)	0,352
	Idiopática	2 (6,3)	54 (23,1)	1,89		3,10 (0,62–15,60)	0,169
	PAS <100	12 (37,5)	38 (16,2)	6,61		0,32 (0,14–0,76)	0,010
	Furosemida	27 (84,4)	149 (63,7)	3,97		0,35 (0,12–0,98)	0,046
	Amiodarona	19 (59,4)	73 (31,2)	1,26		0,58 (0,22–1,51)	0,262
Espironolactona							
	Faixa etária >60	27 (69,2)	128 (56,4)	0,24	0,15	0,82 (0,37–1,82)	0,621
	DRC	12 (30,8)	33 (14,5)	9,34		0,26 (0,11–0,62)	0,002
	DAOP	3 (7,7)	6 (2,6)	1,89		0,34 (0,07–1,58)	0,169
	PAS <100	2 (5,1)	48 (21,1)	4,74		5,27 (1,18–23,53)	0,029
	FC	13 (33,3)	38 (16,7)	3,89		0,43 (0,19–1,00)	0,049
	Furosemida	16 (41,0)	160 (70,5)	12,87		3,90 (1,85–8,20)	<0,001
ISGLT2							
	Faixa etária >60	107 (55,4)	48 (65,8)	0,33	0,09	1,20 (0,65–2,22)	0,567
	DM	32 (16,6)	26 (35,6)	9,30		2,63 (1,41–4,91)	0,002
	IAM	20 (10,4)	12 (16,4)	0,03		0,91 (0,28–2,90)	0,868
	DRC	26 (13,5)	19 (26,0)	1,57		1,60 (0,77–3,35)	0,210
	AVC	10 (5,2)	10 (13,7)	1,91		2,07 (0,74–5,80)	0,167
	Isquêmica	27 (14,0)	17 (23,3)	1,27		1,82 (0,64–5,14)	0,260
	Idiopática	45 (23,3)	11 (15,1)	0,38		0,78 (0,36–1,72)	0,540
	Furosemida	117 (60,6)	59 (80,8)	8,05		2,60 (1,34–5,03)	0,005

*Regressão logística; n: frequência absoluta; %: frequência relativa; ARM/TMO: tratamento medicamentoso otimizado; AVC: acidente vascular cerebral; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica; DM: diabetes mellitus; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC: doença renal crônica; FC: frequência cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio; iSGLT2: inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2; PAS: pressão arterial sistólica; TV/FV: taquicardia ventricular / fibrilação ventricular.

95% = 1,85 - 8,20; $p < 0,001$). A variável uso de furosemida apresentou a maior estatística de Wald (Wald = 12,87), indicando forte associação entre essas duas classes de medicamentos.

Para os iSGLT2, o modelo final multivariado indicou que a presença de diabetes mellitus aumentou em 2,63 vezes a chance de uso dessa classe (OR = 2,63; IC 95% = 1,41 - 4,91; $p = 0,002$). O uso de furosemida também foi um fator significativo, com um aumento de 2,60 vezes na probabilidade de prescrição de iSGLT2 (OR = 2,60; IC 95% = 1,34 - 5,03; $p = 0,005$).

Discussão

No cenário atual de elevadas taxas de morbidade e mortalidade em pacientes com IC, é crucial aprimorar o tratamento farmacológico para assegurar um prognóstico mais favorável a esses pacientes. Uma melhor compreensão com dados do mundo real dos determinantes da não adoção da terapia farmacológica baseada em evidências tem grande impacto na melhoria do cuidado aos pacientes com IC.¹⁷

O presente estudo encontrou prevalência de 7,9% do uso de TMO. Pacientes do mundo real, com múltiplas comorbidades e peculiaridades, podem representar um desafio no início e na titulação de medicamentos em relação aos ensaios clínicos. Vários fatores podem contribuir para que os pacientes com ICFeR sejam submedicados: fatores relacionados ao profissional, ao paciente e ao sistema de saúde. A inércia terapêutica, ou seja, a tendência de manter a dose atual em pacientes clinicamente estáveis e com classe funcional baixa, também é um fator limitante para alcançar a TMO. A falta de acesso a cuidados médicos (devido à falta de profissionais de saúde ou limitações geográficas) também pode dificultar a titulação dos medicamentos. Além disso, o custo dos mesmos também pode ser um obstáculo.^{13,14}

Neste estudo, observou-se que 21,6% dos pacientes estavam em uso de terapia quádrupla, enquanto a prevalência de TMO (dose-alvo ou máxima tolerada da terapia quádrupla) foi de 7,9%. No registro CHAMP-HF, estudo observacional norte-americano com 3.518 pacientes ambulatoriais com ICFeR, apenas 1,1% estavam em uso da dose-alvo da terapia tripla simultaneamente (seguindo as diretrizes daquele momento do estudo).¹⁸ Este registro citado incluiu centros de cardiologia não especializados, o que pode justificar a menor taxa de TMO observada em comparação à observada no presente estudo.

O estudo IMPROVE-HF mostrou um aumento na prevalência de TMO de 14,1% para 22,8% em pacientes com ICFeR após aplicação de medidas educativas sobre o tratamento e manejo da IC.¹⁹ Os centros acadêmicos podem atingir altas taxas de utilização da TMO e é de fundamental importância a educação e o treinamento médico contínuo como base para a manutenção de uma assistência de boa qualidade aos pacientes com IC.

Um estudo observacional brasileiro mostrou prevalência de TMO (33,1%) em pacientes com ICFeR. Entretanto, essa prevalência foi observada em uso da terapia tripla,²⁰ diferente do presente estudo que incluiu uso do iSGLT2. Outros estudos têm estimado a prevalência de uso concomitante das classes medicamentosas para IC,²¹ porém analisando apenas terapia tripla e sem observar o uso em dose-alvo ou máxima tolerada.

A prevalência do uso de vasodilatadores (IECA ou BRA ou INRA) na amostra estudada foi de 88%, sendo 49,5% (116), 28,2% (66) e 22,2% (52) utilizando IECA, BRA e INRA, respectivamente. A prevalência do uso de vasodilatadores neste trabalho é superior às relatadas em registros internacionais, que variam de 73,4% a 85,8%.^{15,18,21,22} No presente estudo, a utilização da classe INRA foi de 19,5% (52). Esta taxa está acima da observada na população americana (13,0%) e em registros do Oriente Médio (3,6%). Essa maior taxa de uso de INRA possivelmente está associada à recente disponibilidade (a partir de 2021) do medicamento em serviços públicos de distribuição de medicamentos de alto custo na região estudada.^{18,21}

A prevalência de uso de betabloqueador foi de 95,9% (255). Essa alta taxa de utilização dessa classe também foi relatada em outros estudos brasileiros (80 a 100% conforme região do país).^{8,10,11} A prevalência do uso desta classe em registros internacionais varia de 67% a 86,2% em dados americanos, enquanto em estudos europeus varia de 52% a 84%.^{15,18,19,22,23}

A taxa de utilização de espironolactona foi de 85,3% (227). Nos registros internacionais, observa-se menor frequência de uso de ARM, variando de 32,0% a cerca de 56,0%.²⁴ Dados

brasileiros mostram que a taxa de prescrição dessa classe varia de 64% a 93%.^{20,22}

A prevalência do uso de iSGLT2 foi de 27,4% (73). Segundo a literatura, as taxas de tratamento com esta classe variam de 12% a 20,1% em estudos observacionais, que incluíram em sua maioria pacientes diabéticos (11,9%) e poucos pacientes com IC (7,6%).^{25,26} Em comparação com a literatura, observamos prevalência elevada de prescrição de iSGLT2. Possivelmente, isso se deve à alta prevalência de diabéticos na população estudada (21,8%), para os quais esta medicação possui maior disponibilidade no sistema público.

Fatores associados ao uso das classes medicamentosas

Quanto ao uso de vasodilatadores, observou-se que a presença de DRC, idade avançada, hipotensão e o uso de furosemida estiveram associados à menor chance de uso dessa classe. A DRC é amplamente descrita na literatura como fator limitante para o uso dessas medicações.^{12,18,23} Similarmente, a idade avançada associa-se ao não uso de IECA/BRA, possivelmente refletindo uma tendência de submedicação em pacientes idosos, seja por intolerância ou inércia terapêutica.²⁷ A hipotensão arterial pode ser um marcador de doença mais avançada e de intolerância a esta classe.

A furosemida não é relatada como fator clássico limitante do uso dos vasodilatadores, mas sua associação negativa se deve possivelmente a seu efeito hipotensor que acaba limitando a introdução ou progressão dos vasodilatadores.^{28,29} Esse achado levanta a necessidade de cautela com outros medicamentos prescritos e sua potencial interação no tratamento farmacológico da ICFeR.

A presença de DRC foi preditor independente de não uso de espironolactona. A DRC é classicamente relatada como fator limitante para o uso dessa medicação, sendo a piora da função renal e a hipercalemia as complicações mais frequentes.^{12,23} Neste estudo, não houve associação entre hipercalemia e menor chance de uso de ARM. A associação positiva entre o uso de espironolactona e a presença de hipotensão sugere que pacientes com IC tratados com essa classe tendem a ter níveis menores de pressão arterial devido ao efeito hipotensivo dos ARM.¹⁵

O uso de furosemida foi associado positivamente com uso da espironolactona, o que pode representar a associação comumente observada na prática clínica, em que pacientes mais congestos requerem o uso concomitante das duas drogas. Em um registro sueco com mais de 11.000 pacientes, observou-se que pacientes em uso de outros diuréticos tinham maior chance de usar ARM,²⁴ corroborando os achados do presente estudo.

Em relação ao uso de iSGLT2, observou-se associação positiva entre uso desta classe com a presença de DM e com uso de furosemida. A associação com DM pode ser explicada por um viés de indicação, pois pacientes com DM frequentemente recebem iSGLT2 para controle glicêmico independentemente da indicação para IC, o que aumenta a taxa de TMO no grupo dos diabéticos. Apesar das evidências mostrarem uma redução na mortalidade por IC independentemente da presença de DM,^{12,15} registros mostram maior taxa de prescrição de iSGLT2 para pacientes com DM do que para pacientes com IC.²⁶ A associação dos iSGLT2 com furosemida sugere que pacientes mais congestos e sintomáticos podem ter maior propensão a receber concomitantemente

diuréticos de alça e inibidores de SGLT2. Os iSGLT2 tendem a ser mais prescritos em pacientes congestos.²⁸

A doença de Chagas apresenta disfunção autonômica inerente à doença além de lesão progressiva no sistema de condução elétrica do coração.³⁰⁻³² O uso de amiodarona é frequente nessa população devido à presença de arritmias graves, o que justifica a associação observada em que etiologia chagásica aumenta a probabilidade de uso dessa medicação.^{33,34} Além disso a presença de doença de Chagas esteve associada a menor chance de uso de vasodilatadores, o que pode ser explicado pela pressão arterial limítrofe comumente observada nesse grupo,³⁵ o que impede a prescrição dessa classe por intolerância do paciente.

O estudo STRONG-HF investigou o impacto da terapia quádrupla em pacientes com IC. Os resultados demonstraram que a intensificação precoce do tratamento, aliada a um acompanhamento rigoroso, reduziu significativamente a taxa de internação hospitalar por IC e mortalidade por todas as causas em 180 dias, em comparação ao cuidado usual.³⁶ Além disso, observou-se uma melhora nos sintomas, qualidade de vida e biomarcadores como o NT-proBNP. Não houve aumento significativo de eventos adversos graves ou fatais. Esses achados sugerem que a implementação de uma estratégia agressiva de titulação da terapia quádrupla pode melhorar substancialmente o prognóstico de pacientes com IC, destacando a importância de um manejo intensivo e personalizado destes pacientes.

Um estudo observacional analisou o impacto da presença de comorbidades sobre a prescrição da terapia farmacológica em pacientes com ICFeR. Hipertensão arterial, DM, DRC, Fibrilação atrial e doença pulmonar obstrutiva crônica foram as comorbidades mais prevalentes. A presença de múltiplas comorbidades influenciou negativamente a prescrição da terapia tripla, especialmente os vasodilatadores e ARM. Contudo, a implementação da terapia quádrupla, que incluiu a adição de iSGLT2, não diferiu significativamente entre os grupos com diferentes cargas de comorbidades.³⁷ Esses achados sugerem que, embora a multimorbidade possa dificultar a prescrição da terapia tripla, a adição de iSGLT2 pode ser viável independentemente do número de comorbidades. No presente estudo, nenhuma comorbidade foi associada negativamente com o uso de iSGLT2.

Este estudo apresenta limitações decorrentes de seu desenho transversal, o que limita a avaliação de adesão ou mudanças terapêuticas ao longo do tempo. Seu caráter unicêntrico também limita a extrapolação dos achados para outras populações. Além disso, a possibilidade de sub-registro de contraindicações nos prontuários pode ter influenciado a classificação das terapias avaliadas. Esses fatores devem ser considerados na interpretação dos resultados.

Referências

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;27(4):387-413. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.

As barreiras para uso do TMO observadas no presente estudo evidenciam a necessidade de estratégias sistematizadas para superar a inércia terapêutica e garantir tratamento adequado na ICFeR. A implementação de protocolos ambulatoriais de titulação de dose, educação médica continuada e revisão periódica e sistemática das classes e doses utilizadas são medidas que devem ser adotadas pelos serviços especializados. Os dados encontrados apontam a necessidade de um modelo de cuidado proativo e estruturado com foco na progressão terapêutica dos pacientes com IC.

Conclusões

O presente estudo encontrou prevalência elevada do uso das drogas modificadoras de prognóstico na ICFeR, porém o uso de doses-alvo ou máximas toleradas ficou aquém do preconizado. Etiologia chagásica, DRC, idade avançada, hipotensão arterial e uso concomitante de furosemida foram associados à redução da probabilidade de receber drogas modificadoras do prognóstico na ICFeR, enquanto a presença de diabetes foi associada a uma maior chance de uso do TMO.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Estevan AO, Silva ALGF, Rassi Filho S, Freitas Jr. A, Rassi S; Análise estatística e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Estevan AO, Freitas Jr. A, Rassi S.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Anderson Oliveira Estevan pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

Aprovação Ética e Consentimento Informado

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

4. Du X. Sympatho-Adrenergic Mechanisms in Heart Failure: New Insights Into Pathophysiology. *Med Rev* (2021). 2021;1(1):47-77. doi: 10.1515/mr-2021-0007.
5. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020;324(5):488-504. doi: 10.1001/jama.2020.10262.
6. Bonatto MG, Coiradas AO, Moura LAZ. Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in 2022: The Essential Pillars. *ABC Heart Fail Cardiomyp*. 2022;2(1):15-23. doi: 10.36660/abchf.20220003.
7. Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett JC Jr, Llorens-Cortes C, et al. Novel Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin System and Associated Peptides in Hypertension and Heart Failure. *Pharmacol Rev*. 2019;71(4):539-70. doi: 10.1124/pr.118.017129.
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
9. Bozkurt B, Nair AP, Misra A, Scott CZ, Mahar JH, Fedson S. Neprilysin Inhibitors in Heart Failure: The Science, Mechanism of Action, Clinical Studies, and Unanswered Questions. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;8(1):88-105. doi: 10.1016/j.jacbs.2022.05.010.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
11. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
13. Packer M, Metra M. Guideline-Directed Medical Therapy for Heart Failure does Not Exist: A Non-Judgmental Framework for Describing the Level of Adherence to Evidence-Based Drug Treatments for Patients with a Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(10):1759-67. doi: 10.1002/ehf.1857.
14. Tromp J, Ouwerkerk W, Teng TK, Cleland JGF, Bamadhaj S, Angermann CE, et al. Global Disparities in Prescription of Guideline-Recommended Drugs for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(23):2224-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehac103.
15. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
16. MacDonald PL, Gardner RC. Type I Error Rate Comparisons of Post Hoc Procedures for I j Chi-Square Tables. *Educ Psychol Meas*. 2000;60(5):735-54. doi: 10.1177/00131640021970871.
17. Sharma A, Verma S, Bhatt DL, Connelly KA, Swiggum E, Vaduganathan M, et al. Optimizing Foundational Therapies in Patients with HFrEF: How do We Translate These Findings Into Clinical Care? *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(5):504-17. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.10.018.
18. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, et al. Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):351-66. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
19. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential Impact of Optimal Implementation of Evidence-Based Heart Failure Therapies on Mortality. *Am Heart J*. 2011;161(6):1024-30.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.027.
20. Koga VAA, Dall'Asta L, Jacyntho TLP, De-Marchi LC, Mulinari RP, Ladeira BA, et al. Association of Age with Optimal Medical Therapy in Patients with Chronic Heart Failure. *ABC Heart Fail Cardiomyp*. 2022;2(2):138-45. doi: 10.36660/abchf.20220050.
21. Al-Aghbari S, Al-Maqbali JS, Alawi AMA, Za'abi MA, Al-Zakwani I. Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction in Oman: Utilization, Reasons Behind Non-Prescribing, and Dose Optimization. *Pharm Pract*. 2022;20(2):2642. doi: 10.18549/PharmPract.2022.2.2642.
22. Bocchi EA, Moreira HT, Nakamuta JS, Simões MV; CLIMB-HF Study Group; Casas AAL, et al. Implications for Clinical Practice from a Multicenter Survey of Heart Failure Management Centers. *Clinics*. 2021;76:e1991. doi: 10.6061/clinics/2021/e1991.
23. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, Sharma PP, Vaduganathan M, Albert NM, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(19):2365-83. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.015.
24. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlström U, et al. Factors Associated with Underuse of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: An Analysis of 11 215 Patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1326-34. doi: 10.1002/ehf.1182.
25. Eberly LA, Yang L, Eneanya ND, Essien U, Julien H, Nathan AS, et al. Association of Race/Ethnicity, Gender, and Socioeconomic Status with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use among Patients with Diabetes in the US. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e216139. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6139.
26. Ozaki AF, Ko DT, Chong A, Fang J, Atzema CL, Austin PC, et al. Prescribing Patterns and Factors Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Prescribing in Patients with Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *CMAJ Open*. 2023;11(3):E494-E503. doi: 10.9778/cmajo.20220039.
27. Ahmed A, Allman RM, DeLong JF, Bodner EV, Howard G. Age-Related Underutilization of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Older Hospitalized Heart Failure Patients. *South Med J*. 2002;95(7):703-10.
28. Beck-da-Silva L. Sequencing of Pharmacotherapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Profile-Based Approach. *ABC Heart Fail Cardiomyp*. 2022;2(1):36-40. doi: 10.36660/abchf.20220007.
29. Parajuli DR, Shakib S, Eng-Frost J, McKinnon RA, Caughey GE, Whitehead D. Evaluation of the Prescribing Practice of Guideline-Directed Medical Therapy among Ambulatory Chronic Heart Failure Patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):104. doi: 10.1186/s12872-021-01868-z.
30. Moreno IB, Carlo CH, Pereira-Barretto AC. Optimized Treatment and Heart Rate Reduction in Chronic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(5):442-8. doi: 10.5935/abc.20130201.
31. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Knackstedt C, Rocca HPBL. Heart Failure and COPD: Time to SHIFT? *Int J Cardiol*. 2014;172(2):293-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.285.
32. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Oliveira GMM, Correia LCL, Ramos NA Jr, Luquetti AO, et al. SBC Guideline on the Diagnosis and Treatment of Patients with Cardiomyopathy of Chagas Disease - 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(6):e20230269. doi: 10.36660/abc.20230269.
33. Braga JC, Reis F, Aras R, Costa ND, Bastos C, Silva R, et al. Clinical and Therapeutics Aspects of Heart Failure Due to Chagas Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(4):297-302. doi: 10.1590/s0066-782x2006000400010.
34. Malik LH, Singh GD, Amsterdam EA. The Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Chagas Heart Disease. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):565-9. doi: 10.1002/clc.22421.

35. Gómez-Ochoa SA, Serrano-García AY, Hurtado-Ortiz A, Aceros A, Rojas LZ, Echeverría LE. A Systematic Review and Meta-Analysis of Mortality in Chronic Chagas Cardiomyopathy versus Other Cardiomyopathies: Higher Risk or Fiction? *Rev Esp Cardiol.* 2024;77(10):843-50. doi: 10.1016/j.rec.2024.02.014.
36. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Up-Titration of Guideline-Directed Medical Therapies for Acute Heart Failure (STRONG-HF): A Multinational, Open-Label, Randomised, Trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1938-52. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
37. Bánfi-Bacsárdi F, Kazay Á, Gergely TG, Forrai Z, Füzesi TP, Hanuska LF, et al. Therapeutic Consequences and Prognostic Impact of Multimorbidity in Heart Failure: Time to Act. *J Clin Med.* 2024;14(1):139. doi: 10.3390/jcm14010139.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons