

Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2026

Brazilian Guideline for Heart Failure – 2026

Realização: Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC/SBC)

Autores da Diretriz: Marcus Vinicius Simões,¹ Lidia Zytynski Moura,² Sílvia Marinho Martins Alves,³ Ricardo Mourilhe-Rocha,^{4,5} Luiz Claudio Danzmann,^{6,7} José Albuquerque de Figueiredo Neto,^{8,9} Fabiana Goulart Marcondes-Braga,¹⁰ Mucio Tavares de Oliveira Junior,¹⁰ Denilson Campos de Albuquerque,^{4,11} Aguinaldo Figueiredo de Freitas Jr.,¹² Almir Sérgio Ferraz,^{13,14} Ana Luiza Ferreira Sales,^{15,16,17} André Zimmerman,^{18,19,20,21} Antonio Carlos Pereira Barretto,^{10,22} Camila Nogueira Leandro Lira,³ Carisi A. Polanczyk,^{21,23,19} Carlos Eduardo Lucena Montenegro,^{3,24,25} Carolina Casadei dos Santos,¹⁴ Cynthia Melissa Valerio,^{26,27} Daniella Motta da Costa Dan,²⁸ Danielle Menosi Gualandro,^{10,29} Dilma do Socorro Moraes de Souza,^{30,31} Dirceu Rodrigues de Almeida,³² Edileide de Barros Correia,¹⁴ Edimar Alcides Bocchi,¹⁰ Eduardo Gehling Bertoldi,³³ Eduardo Schlabendorff,³⁴ Edval Gomes dos Santos Júnior,^{35,36} Eneida Rejane Rabelo-Silva,^{21,23} Estêvão Lanna Figueiredo,^{37,38} Evandro Tinoco Mesquita,^{39,40} Fabio Fernandes,¹⁰ Fátima das Dores da Cruz,¹⁰ Felipe Neves de Albuquerque,^{4,16} Félix José Alvarez Ramires,^{10,41} Fernando Bacal,^{10,42} Flávio Henrique Valicelli,⁴³ Flávio Tarasoutchi,¹⁰ Francisco Darrieux,^{10,44} Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro,⁴⁵ Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Jr.,⁴⁶ Humberto Villacorta Junior,³⁹ Jacqueline Sampaio dos Santos Miranda,^{17,47} Jefferson Luis Vieira,⁴⁸ João David de Souza Neto,⁴⁸ João Manoel Rossi Neto,¹⁴ João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira,⁴⁹ Jose Alexandre da Silveira,⁵⁰ Livia Adams Goldraich,²³ Luis Beck-da-Silva,^{23,19} Luis Eduardo Rohde,^{21,23,19} Luis Fernando Bernal da Costa Seguro,¹⁰ Manoel Fernandes Canesin,⁵¹ Marcelo Botelho Ulhoa Júnior,^{52,53} Marcelo Imbroinise Bittencourt,^{4,54} Marcelo Iorio Garcia,⁵⁵ Marcelo Wersterlund Montera,¹⁵ Marcely Gímenes Bonatto,⁵⁶ Marcus Vinicius Santos Andrade,⁵⁷ Maria da Consolação V. Moreira,⁵⁸ Miguel Morita Fernandes da Silva,⁵⁹ Mônica Samuel Avila,¹⁰ Moisés de Oliveira Lima Filho,⁴³ Nadine Clausell,^{23,21} Odilson Marcos Silvestre,⁶⁰ Otavio Rizzi Coelho Filho,⁶¹ Pedro Velloso Schwartzmann,⁶² Renata Rodrigues Teixeira de Castro,⁶³ Sabrina Bernardez Pereira,⁴² Salvador Rassi,¹² Sandrigo Mangini,¹⁰ Sheila Carrara Hermann,⁴³ Sílvia Moreira Ayub-Ferreira,^{10,64} Vitor Salvatore Barzilai,⁵² Walkiria Samuel Avila,¹⁰ Wolney de Andrade Martins³⁹

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ Ribeirão Preto, SP – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,² Curitiba, PR – Brasil

Pronto-Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco Prof. Luiz Tavares,³ Recife, PE – Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Complexo Hospitalar Américas – Hospital Vitória e Hospital Samaritano Barra,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Luterana do Brasil,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Santa Casa de Porto Alegre,⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Maranhão,⁸ São Luís, MA – Brasil

Hospital Universitário Presidente Dutra,⁹ São Luís, MA – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹⁰ São Paulo, SP – Brasil

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino,¹¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal de Goiás,¹² Goiânia, GO – Brasil

Hospital Santa Paula,¹³ São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,¹⁴ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco,¹⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Universitário Pedro Ernesto,¹⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,¹⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

MOVE Academic Research Organization,¹⁸ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,¹⁹ Porto Alegre, RS – Brasil

Faculdade Moinhos de Vento,²⁰ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,²¹ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Santa Marcelina,²² São Paulo, SP – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,²³ Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Esperança Recife,²⁴ Recife, PE – Brasil

Rede D'Or,²⁵ Recife, PE – Brasil

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20260830>

Diretrizes

Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione,²⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica,²⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Meridional de Cariacica,²⁸ Cariacica, ES – Brasil
University Hospital of Basel,²⁹ Basileia – Suíça
Universidade Federal do Pará,³⁰ Belém, PA – Brasil
Fundação Pública Estadual Hospital de Clínicas Gaspar Vianna,³¹ Belém, PA – Brasil
Universidade Federal de São Paulo,³² São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal de Pelotas,³³ Pelotas, RS – Brasil
Hospital Mãe de Deus,³⁴ Porto Alegre, RS – Brasil
Universidade Estadual de Feira de Santana,³⁵ Feira de Santana, BA – Brasil
Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana,³⁶ Feira de Santana, BA – Brasil
Hospital Orizonti,³⁷ Belo Horizonte, MG – Brasil
Núcleo de Pesquisa Clínica – NUPEC ONE,³⁸ Belo Horizonte, MG – Brasil
Universidade Federal Fluminense,³⁹ Niterói, RJ – Brasil
Complexo Hospitalar de Niterói,⁴⁰ Niterói, RJ – Brasil
Hospital Samaritano Paulista,⁴¹ São Paulo, SP – Brasil
Hospital Israelita Albert Einstein,⁴² São Paulo, SP – Brasil
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,⁴³ Ribeirão Preto, SP – Brasil
Hospital Alemão Oswaldo Cruz,⁴⁴ São Paulo, SP – Brasil
Pontifícia Universidade Católica de Campinas,⁴⁵ Campinas, SP – Brasil
Casa de Saúde São José,⁴⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Copa Star,⁴⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,⁴⁸ Fortaleza, CE – Brasil
Universidade do Estado do Amazonas,⁴⁹ Manaus, AM – Brasil
Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC,⁵⁰ Santo André, SP – Brasil
Universidade Estadual de Londrina,⁵¹ Londrina, PR – Brasil
Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal,⁵² Brasília, DF – Brasil
Hospital Sírio-Libanês,⁵³ Brasília, DF – Brasil
Dasa Genômica,⁵⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade Federal do Rio de Janeiro,⁵⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Santa Casa de Curitiba,⁵⁶ Curitiba, PR – Brasil
Hospital Santa Izabel,⁵⁷ Salvador, BA – Brasil
Hospital Felício Rocho,⁵⁸ Belo Horizonte, MG – Brasil
Universidade Federal do Paraná,⁵⁹ Curitiba, PR – Brasil
Clínica Silvestre Santé,⁶⁰ Rio Branco, AC – Brasil
Universidade Estadual de Campinas,⁶¹ Campinas, SP – Brasil
Centro Avançado de Pesquisa e Ensino para o Diagnóstico,⁶² Ribeirão Preto, SP – Brasil
Universidade Iguaçu,⁶³ Nova Iguaçu, RJ – Brasil
Hospital Sírio-Libanês,⁶⁴ São Paulo, SP – Brasil

Conselho de Normatizações e Diretrizes responsável: Humberto Graner Moreira (Coordenador), Félix José Alvarez Ramires, Helena Cramer Veiga Rey, José Augusto Soares Barreto Filho, Nadine Oliveira Clausell.

Esta Diretriz deverá ser citada como: Simões MV, Moura LZ, Alves SMM, Mourilhe-Rocha R, Danzmann LC, Figueiredo Neto JA, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2026. Arq Bras Cardiol. 2026;123(10):e20260830.

Disponibilidade de dados: os conteúdos subjacentes ao texto da Diretriz estão contidos no manuscrito.

Editor responsável pela revisão: Nadine Oliveira Clausell.

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2026

O relatório abaixo lista os relacionamentos existentes ou ocorridos no período de 12 meses anteriores ao início da elaboração do documento:

Especialista	Tipo de relacionamento com a indústria
Aguinaldo Figueiredo de Freitas Jr.	Nada a ser declarado
Almir Sérgio Ferraz	Nada a ser declarado
Ana Luiza Ferreira Sales	Declaração financeira - Merck: Aula – Bisoprolol. - AstraZeneca: Aula – Lokelma. Outros relacionamentos - Função em órgão governamental (Médica do serviço de insuficiência cardíaca do instituto nacional de cardiologia). - Pfizer - Patrocínio para inscrição em congresso brasileiro.
André Zimmerman	Declaração financeira - Daiichi Sankyo: Palestras, Conselho consultivo – N/A. - Eli Lilly: Palestras – N/A. - Novartis: Palestras, Conselho consultivo – N/A.
Antonio Carlos Pereira Barretto	Nada a ser declarado
Camila Nogueira Leandro Lira	Nada a ser declarado
Carisi A. Polanczyk	Declaração financeira - Novartis: Consultoria, Pesquisa patrocinada – Sybrava. - Bayer: Consultoria, Pesquisa patrocinada, Auxílio para pesquisa – Riociguat. - Amgen: Consultoria, Auxílio para pesquisa – câncer. - Empresa de tecnologia em saúde ou telemedicina: Conselho consultivo.
Carlos Eduardo Lucena Montenegro	Declaração financeira - AstraZeneca: Palestras, Aula – Dapagliflozina, Ciclossilicato de zircônio sódico. - Bayer: Consultoria, Palestras, Aula – Finerenona. - Merck: Palestras, Aula – Bisoprolol.
Carolina Casadei dos Santos	Nada a ser declarado
Cynthia Melissa Valerio	Declaração financeira - Eli Lilly: Pesquisadora, consultoria científica e palestrante: Palestras – Mounjaro. - Novo Nordisk: Palestras, Conselho consultivo, Comitê científico, Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Semaglutida. - Chiesi: Palestras, Comitê científico, Pesquisa patrocinada, Passagens, Inscrição em congresso – Metreleptina. Outros relacionamentos - Presidente Eleita da Associação Brasileira de Estudos em Síndrome Metabólica e Obesidade (ABESO) - Departamento de Obesidade da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) - Diretora da Federação Latino Americana de Estudos da Obesidade (FLASO).
Daniella Motta da Costa Dan	Declaração financeira - Viartis: Aula – Inspira.
Danielle Menosi Gualandro	Declaração financeira - Roche Diagnostico: Consultoria – Biomarcadores cardíacos.
Denilson Campos de Albuquerque	Nada a ser declarado
Dilma do Socorro Moraes de Souza	Declaração financeira - Novartis Biociência: Auxílio para pesquisa – Sacubitril valsartana.
Dirceu Rodrigues de Almeida	Nada a ser declarado

Diretrizes

Edileide de Barros Correia	Declaração financeira - Pfizer Inc: Palestras, Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Tafamidis - amiloidose cardíaca por transtirretina. - Astra Zeneca: Palestras, Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Eplontersen - Amiloidose por Transtirretina. - Alnylam: Palestras, Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Vutrisiran - Amiloidose cardíaca por transtirretina.
Edimar Alcides Bocchi	Declaração financeira - Servier: Inscrição em congresso – Ivabradina.
Eduardo Gehling Bertoldi	Declaração financeira - Abbott: Consultoria – Prótese de fechamento percutâneo de persistência de canal arterial. - Biomedical: Consultoria – Cateter de termoablação percutânea de varizes de membros inferiores. Outros relacionamentos - Participação societária em Hemap Consulting (Empresas de tecnologia em saúde ou telemedicina).
Eduardo Schlabendorff	Declaração financeira - AstraZeneca: Palestras, Hospedagem, Inscrição em congresso – Amiloidose e Cardio-oncologia. - Bayer: Palestras – Insuficiência cardíaca e Cardio-oncologia. - GSK: Palestras – Imunizações.
Edval Gomes dos Santos Júnior	Nada a ser declarado
Eneida Rejane Rabelo-Silva	Nada a ser declarado
Estêvão Lanna Figueiredo	Declaração financeira - BMS: Palestras, Pesquisa patrocinada – Mavacanteno. - Alnylam: Pesquisa patrocinada – Nucleosiran. - Cytokinetics: Pesquisa patrocinada – Aficamten.
Evandro Tinoco Mesquita	Declaração financeira - AstraZeneca: Palestras – Dapagliflozina; Lokelma. - Eurofarma: Consultoria – Ruva (Rosuvastatina). - ACHÉ: Educação médica continuada – Dapagliflozina.
Fabiana Goulart Marcondes Braga	Declaração financeira - Merck (MSD): Pesquisa patrocinada – Vericiguat - National Leader do estudo clínico que avaliou Vericiguat na IC. - Novartis: Aula – Sacubitril-Valsartana. - Astrazeneca: Aula – Dapagliflozina.
Fabio Fernandes	Nada a ser declarado
Fátima das Dores da Cruz	Nada a ser declarado
Felipe Neves de Albuquerque	Declaração financeira - Novartis Biociência: Palestras, Inscrição em congresso – Entresto. - Bayer: Palestras – Firlalta, Finerenona. - AstraZeneca: Palestras – Lokelma, Ciclossilicato de zircônio sódico hidratado. - GlaxoSmithKline: Palestras – Vacina Shingrix.
Félix José Alvarez Ramires	Declaração financeira - Novartis: Palestras – Sacubitril valsartana. - Bristol: Palestras – Mavacanteno. - Pfizer: Palestras Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Tafamides.
Fernando Bacal	Nada a ser declarado
Flávio Henrique Valicelli	Declaração financeira - Pfizer: Palestras, Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Tafamidis.
Flávio Tarasoutchi	Declaração financeira - Edwards: Aula – Bioprotese.
Francisco Darrieux	Nada a ser declarado

Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro	Nada a ser declarado
Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Jr	Declaração financeira - Bayer: Aula – Finerenona. - Abbott: Aula – Válvulas cardíacas percutâneas.
Humberto Villacorta Junior	Declaração financeira - AstraZeneca: Palestras, Aula, Hospedagem – Forxiga e Lokelma. - Bayer: Palestras, Aula – Firalta. - QuidelOrtho: Consultoria, Palestras, Aula – Triage True: Teste de troponina de alta sensibilidade Point of Care. - Empresa de tecnologia em saúde ou telemedicina: Conselho consultivo, Hospedagem – Palestras.
Jacqueline Sampaio dos Santos Miranda	Nada a ser declarado
Jefferson Luis Vieira	Declaração financeira - AstraZeneca: Palestras, Auxílio para pesquisa – Dapagliflozina, Ciclossilicato de zircônio sódico. - Bayer: Consultoria, Palestras – Finerenona. - Biolab: Palestras – Levosimendana.
João David de Souza neto	Declaração financeira - AstraZeneca, Bayer, EMS, Daiichi Sankyo: Palestras. - Biolab: Honorários, Aula – Entresto, Carvedilol, Bisoprolol, Lixiana.
João Manoel Rossi Neto	Nada a ser declarado
João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira	Declaração financeira - Libbs: Honorários – Medicamentos.
José Albuquerque de Figueiredo Neto	Declaração financeira - Daiichi Sankyo : Palestras. Outros relacionamentos - Função em órgão governamental: Conselho Regional de Medicina do Maranhão.
Jose Alexandre da Silveira	Nada a ser declarado
Lidia Zytynski Moura	Declaração financeira - AstraZeneca: Aula, Passagens, Inscrição em congresso – Forxiga, Lokelma, Bretzi. - Lilly: Palestras, Educação médica continuada, Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Mounjaro. - Viatris: Palestras, Educação médica continuada, Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Inspira 25.
Livia Adams Goldraich	Declaração financeira - Abbott: Palestras – Divisão Heart Failure. - AstraZeneca: Educação médica continuada – Heart Failure. - CareDx: Palestras – Alloseq.
Luis Beck-da-Silva	Declaração financeira - Pfizer: Consultoria, Palestras, Passagens – Amiloidose. - AstraZeneca: Consultoria, Palestras – Insuficiência Cardíaca, Hiperkalemia. - Bayer: Consultoria, Palestras – ICFEP.
Luis Eduardo Rohde	Nada a ser declarado
Luis Fernando Bernal da Costa Seguro	Declaração financeira - Pfizer: Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Tafamidis.
Luiz Claudio Danzmann	Declaração financeira - AstraZeneca: Consultoria, Educação médica continuada, Hospedagem, Inscrição em congresso – Forxiga, Lokelma. - Bayer: Consultoria, Educação médica continuada – Firalta. - Chiesi: Educação médica continuada – Sem produto específico.
Manoel Fernandes Canesin	Outros relacionamentos - Participação societária em Active Metologia Ativa de Ensino (Empresas de tecnologia em saúde ou telemedicina), com poder de administração, gestão ou decisão. - Vínculo empregatício ou função remunerada (Active Metodologia Ativa de Ensino).

Diretrizes

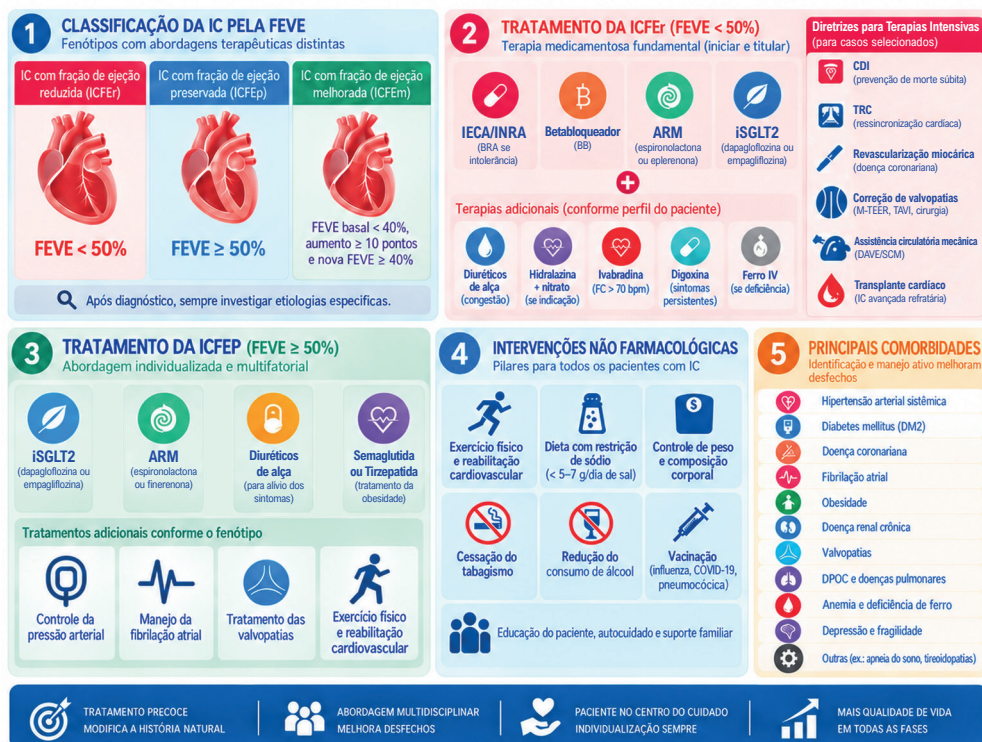
Marcelo Botelho Ulhoa Júnior	Nada a ser declarado
Marcelo Imbroinise Bittencourt	Declaração financeira - Pfizer: Palestras – Tafamidis. - Merck: Palestras – Bisoprolol. - Alnylam: Palestras – Silenciadores do RNA.
Marcelo Iorio Garcia	Nada a ser declarado
Marcelo Wersterlund Montera	Nada a ser declarado
Marcely Gimenes Bonatto	Declaração financeira - Novartis: Aula, Educação médica continuada – Entresto. - AstraZeneca: Aula – Forxiga, Lokelma. - Merck: Aula, Educação médica continuada – Concor.
Marcus Vinicius Santos Andrade	Nada a ser declarado
Marcus Vinicius Simões	Declaração financeira - Pfizer: Consultoria, Palestras – Tafamidis. - Alnylam: Palestras – Amvuttra. - Johnson e Johnson: Palestras – Amiloidose AL.
Maria da Consolação V. Moreira	Nada a ser declarado
Miguel Morita Fernandes da Silva	Declaração financeira - Novartis: Pesquisa patrocinada – Insuficiência Cardíaca. - Bayer: Consultoria, Palestras – Insuficiência Cardíaca. - AstraZeneca: Consultoria, Pesquisa patrocinada – Insuficiência Cardíaca.
Mônica Samuel Avila	Nada a ser declarado
Moysés de Oliveira Lima Filho	Nada a ser declarado
Mucio Tavares de Oliveira Junior	Declaração financeira - Sanofi: Consultoria, Palestras – Vacinas. - GSK: Consultoria, Palestras – Vacinas. - Pfizer: Consultoria – Vacinas.
Nadine Clausell	Declaração financeira - Bayer: Palestras – Antagonista de receptor mineralocorticoide.
Odilson Marcos Silvestre	Nada a ser declarado
Otávio Rizzi Coelho Filho	Declaração financeira - AstraZeneca: Consultoria, Palestras – Linha cardiovascular. - Pfizer: Consultoria, Palestras – Tafamidis. - Alnylam: Consultoria, Palestras, Auxílio para pesquisa – Vutrisirana.
Pedro Velloso Schwartzmann	Declaração financeira - Pfizer: Palestras, Pesquisa patrocinada, Educação médica continuada – Tafamidis. - Alnylam: Palestras, Pesquisa patrocinada, Educação médica continuada, Passagens, Hospedagem, Inscrição em congresso – Vutrisiran. - Novartis: Palestras, Pesquisa patrocinada – Entresto.
Renata Rodrigues Teixeira de Castro	Declaração financeira - Novo Nordisk: Palestras. - EMS: Palestras – Anti-hipertensivos. - Servier: Palestras – Vastarel.
Ricardo Mourilhe-Rocha	Outros relacionamentos - Palestras para indústria farmacêutica.

Sabrina Bernardez Pereira	Nada a ser declarado
Salvador Rassi	Nada a ser declarado
Sandriogo Mangini	Declaração financeira - Novartis: Palestras – Sacubitril Valsartan. - Pfizer: Palestras – Tafamidis. - Alnylam: Palestras – Vutrisiran.
Sheila Carrara Hermann	Nada a ser declarado
Silvia Marinho Martins Alves	Declaração financeira - Novartis: Pesquisa patrocinada – Pesquisa clínica.
Silvia Moreira Ayub-Ferreira	Nada a ser declarado
Vitor Salvatore Barzilai	Declaração financeira - Abbott: Palestras Proctoria – Heart Mate 3.
Walkiria Samuel Avila	Nada a ser declarado
Wolney de Andrade Martins	Declaração financeira - Merck: Palestras – Bisoprolol.

Figura Central: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2026

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Classificação, Tratamento e Cuidados Integrados



Arq Bras Cardiol. 2026; 123(10):e20260830

BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; CF: classe funcional da New York Heart Association; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; H+N: hidralazina + nitrato; IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; iSRAA: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Sumário

1. Introdução	10
2. Aspectos Gerais	11
2.1. Definição de Insuficiência Cardíaca	11
2.2. Principais Sinais e Sintomas	11
2.3. Classificação da Insuficiência Cardíaca Conforme a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo	12
2.4. Classificação pela Gravidade Sintomática – Classes Funcionais	12
2.5. Classificação pelos Estágios Evolutivos/Progressão	13
2.6. Classificação da Insuficiência Cardíaca pela Trajetória Clínica/Laboratorial	14
2.7. Outras Classificações	14
2.7.1. Disfunção Ventricular Direita e Insuficiência Cardíaca Direita	14
2.7.2. Insuficiência Cardíaca Crônica e Insuficiência Cardíaca Descompensada	14
2.8. Incidência e Prevalência da Insuficiência Cardíaca	14

2.9. Etiologias Mais Comuns da Insuficiência Cardíaca no Brasil	15
2.10. Prognóstico	15
2.11. Morbimortalidade na Insuficiência Cardíaca	15
3. Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca	15
3.1. Aspectos Gerais do Diagnóstico: Principais Etapas	15
3.2. Investigação da Etiologia da Insuficiência Cardíaca Crônica	16
3.2.1. Cardiomiopatias como Causa de Insuficiência Cardíaca	17
3.2.2. Avaliação Genética nas Cardiomiopatias	19
4. Exames Complementares	21
4.1. Avaliação Laboratorial	21
4.2. Métodos de Imagem Não Invasivos	21
4.2.1. Eletrocardiograma em Repouso	21
4.2.2. Radiografia do Tórax	21
4.2.3. Ecocardiograma	21
4.2.4. Ressonância Cardíaca	21
4.2.5. Medicina Nuclear: Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único e Tomografia por Emissão de Pósitrons	22

4.2.6. Angiotomografia Coronária.....	23	7.3.1. Insuficiência Cardíaca Crônica e Insuficiência Cardíaca Nova Descompensada.....	63
4.3. Teste Cardiopulmonar.....	23	7.4. Estratégias do Tratamento.....	65
4.4. Biomarcadores.....	24	7.4.1. Abordagem Inicial: Avaliação de Risco e Necessidade de Tratamentos Específicos Imediatos.....	65
4.4.1. Peptídeos Natriuréticos.....	24	7.4.2. Tratamento Inicial Baseado no Perfil Clínico-Hemodinâmico Não Invasivo.....	67
4.4.2. Outros Biomarcadores.....	25	7.4.3. Medicamentos Orais na Admissão Hospitalar.....	70
5. Prevenção da Insuficiência Cardíaca: Manejo nos Estágios A e B.....	25	7.5. Terapia de Descongestão.....	70
5.1. Estágio A: Prevenção Primária da IC – Identificação e Manejo dos Fatores de Risco.....	25	7.5.1. Diuréticos de Alça.....	70
5.2. Estágio B: Prevenção da Progressão da IC – Manejo em Pacientes Assintomáticos com Doença Estrutural.....	26	7.5.2. Uso “Preemptivo” de Bloqueio Sequencial do Néfron na Admissão Hospitalar.....	71
6. Insuficiência Cardíaca Crônica.....	27	7.5.3. Manejo da Congestão Refratária.....	73
6.1. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.....	27	7.5.4. Terapia de Substituição Renal.....	73
6.1.1. Fisiopatologia e Mecanismos de Progressão da ICFe.....	27	7.5.5. Outros Manejos Farmacológicos para Congestão Refratária.....	73
6.1.2. Tratamento da ICFe.....	28	7.6. Monitoramento da Descongestão.....	73
6.1.3. Terapia Medicamentosa Fundamental.....	28	7.6.1. Escores Clínicos de Congestão.....	75
6.1.4. Terapia Medicamentosa Adicional da ICFe.....	34	7.6.2. Monitoramento com Auxílio da Ultrassonografia à Beira do Leito.....	75
6.1.5. Princípios Gerais da Introdução e Otimização do Tratamento Medicamentoso da ICFe.....	38	7.7. Suplementação de Oxigênio e/ou Suporte Ventilatório.....	76
6.1.6. Considerações Especiais sobre Remodelamento Cardíaco.....	40	7.8. Vasodilatadores.....	76
6.1.7. Terapias Emergentes.....	41	7.9. Agentes Inotrópicos.....	77
6.1.8. Trajetória Clínica e Laboratorial da Resposta ao Tratamento Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.....	41	7.10. Vasopressores.....	78
6.1.9. Terapia Invasiva Orientada por Diretrizes na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.....	43	7.11. Digitálicos.....	79
6.1.10. Cardioversor Desfibrilador Implantável.....	46	7.12. Opiáceos.....	79
6.2. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada.....	49	7.13. Profilaxia de Tromboembolismo.....	80
6.2.1. Introdução.....	49	7.14. Síndromes Cardiorrenais na Insuficiência Cardíaca Descompensada e seus Manejos.....	80
6.2.2. Fisiopatologia dos Sintomas.....	49	7.14.1. Síndrome Cardiorrenal na Insuficiência Cardíaca Descompensada.....	80
6.2.3. Características Clínicas, Comorbidades e Fenótipos.....	49	7.14.2. Trajetórias da Função Renal Durante o Tratamento da Insuficiência Cardíaca Descompensada.....	81
6.2.4. Condições Mimetizadoras de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada.....	50	7.15. Outras Apresentações da Insuficiência Cardíaca Descompensada.....	81
6.2.5. Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada.....	50	7.15.1. Edema Pulmonar Agudo.....	81
6.2.6. Tratamento Farmacológico.....	50	7.15.2. Falência Isolada do Ventrículo Direito.....	81
6.2.7. Visão geral do manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.....	55	7.15.3. Choque Cardiogênico.....	83
6.3. Tratamento Não Farmacológico e Multidisciplinar.....	55	7.16. Transição de Cuidados e Otimização do Tratamento Medicamentoso na Fase Tardia da Internação.....	84
6.3.1. Programas Multidisciplinares de Cuidados.....	55	7.17. Avaliação Pré-Alta, Planejamento e Cuidados Pós-Alta.....	85
6.3.2. Educação do Paciente, Autocuidado e Orientações de Estilo de Vida.....	55	7.18. Condições Especiais na Insuficiência Cardíaca Descompensada.....	87
6.3.3. Restrição de Sódio.....	56	7.18.1. Síndrome de Takotsubo.....	87
6.3.4. Restrição Hídrica.....	56	7.18.2. Miocardites.....	87
6.3.5. Reabilitação Cardiovascular na Insuficiência Cardíaca.....	57	8. Insuficiência Cardíaca Avançada.....	89
6.3.6. Atividade Laborativa.....	58	8.1. Definição, Epidemiologia e Prognóstico.....	89
6.3.7. Atividade Sexual.....	58	8.1.1. Conceito de “Worsening Heart Failure” (Transição para Estágio D).....	89
6.3.8. Tabagismo e Drogas Ilícitas.....	58	8.1.2. Definição de Insuficiência Cardíaca Avançada (Estágio D).....	90
6.3.9. Uso de Bebidas Alcoólicas.....	59	8.1.3. Classificação INTERMACS.....	90
6.3.10. Vacinação.....	59	8.1.4. Sinais de alerta – I NEED HELP.....	91
6.3.11. Planejamento Familiar.....	60	8.1.5. Avaliação Hemodinâmica Invasiva.....	92
6.3.12. Aspectos Nutricionais na Insuficiência Cardíaca.....	60	8.1.6. Papel do Especialista em Insuficiência Cardíaca Avançada.....	92
6.3.13. Requisitos Essenciais na Estrutura e Função de um Serviço de Insuficiência Cardíaca.....	62	8.2. Manejo Clínico.....	93
7. Insuficiência Cardíaca Descompensada.....	63	8.2.1. Manejo da Terapia Farmacológica Modificadora de Prognóstico.....	93
7.1. Definições e Aspectos Fundamentais da Fisiopatologia.....	63	8.2.2. Manejo da Congestão Refratária.....	93
7.2. Epidemiologia, Diagnóstico e Prognóstico.....	63	8.2.3. Monitoramento da Congestão (Dispositivos de Telemonitoramento).....	93
7.3. Apresentações Clínicas.....	63		

Diretrizes

8.3. Suporte Circulatorio Mecânico.....	94
8.3.1. Estratégias de Indicação.....	94
8.3.2. Suporte Circulatorio de Curta Permanência.....	95
8.3.3. Suporte Circulatorio de Longa Permanência.....	96
8.4. Transplante Cardíaco.....	97
8.5. Cuidados de Fim de Vida (Paliativos).....	99
9. Comorbidades Cardiovasculares.....	99
9.1. Arritmias e Distúrbios de Condução.....	99
9.1.1. Fibrilação Atrial.....	99
9.1.2. Arritmias Ventriculares.....	102
9.1.3. Bradicardia Sintomática, Pausas e Bloqueio Atrioventricular.....	103
9.2. Síndromes Coronarianas Crônicas.....	103
9.2.1. Terapia Médica.....	103
9.2.2. Revascularização Miocárdica.....	104
9.3. Doença Valvar.....	104
9.3.1. Estenose Valvar Aórtica.....	104
9.3.2. Insuficiência Valvar Aórtica.....	106
9.3.3. Insuficiência Mitral Secundária.....	107
9.3.4. Insuficiência Tricúspide Secundária.....	107
9.4. Hipertensão Arterial Sistêmica.....	107
10. Comorbidades Não Cardiovasculares.....	107
10.1. Diabetes.....	107
10.1.1. Drogas Hipoglicemiantes.....	108
10.2. Distúrbios da Tireoide.....	109
10.3. Obesidade.....	109
10.4. Caquexia, Sarcopenia e Fragilidade na Insuficiência Cardíaca.....	109
10.5. Anemia e Deficiência de Ferro na Insuficiência Cardíaca.....	109
10.6. Disfunção Renal.....	110
10.6.1. Prevenção de Insuficiência Cardíaca em Pacientes com Doença Renal Crônica.....	111
10.7. Distúrbios Eletrolíticos: Hipocalemia, Hipercalemia, Hiponatremia, Hipocloremia.....	111
10.7.1. Distúrbios do Potássio.....	112
10.7.2. Hipocalemia (< 3,5 mmol/L).....	112
10.7.3. Hipercalemia (> 5,0 mmol/L).....	112
10.7.4. Hiponatremia.....	112
10.7.5. Hipocloremia.....	112
10.8. Doença Pulmonar e Distúrbios Respiratórios do Sono.....	113
10.9. Dislipidemia e Terapia Modificadora de Lipídios.....	113
10.10. Hiperuricemia.....	113
10.11. Disfunção Erétil.....	113
10.12. Depressão.....	113
10.13. Câncer.....	113
10.14. Infecções – Influenza e Covid-19.....	117
10.14.1. Prevenção e Tratamento da Infecção por Influenza.....	117
10.14.2. Prevenção e Tratamento da Covid-19.....	117
11. Condições Especiais.....	117
11.1. Insuficiência Cardíaca na Gravidez e Puerpério.....	117
11.1.1. Gravidez em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Preexistente.....	117
11.1.2. Insuficiência Cardíaca “Nova” de Início na Gestação.....	118
11.1.3. Cardiomiopatia Periparto.....	118
11.2. Especificidades do Tratamento da Insuficiência Cardíaca na Doença de Chagas.....	119
11.2.1. Diuréticos.....	120
11.2.2. Digitálicos.....	120
11.2.3. Betabloqueadores.....	120
11.2.4. Antagonistas de Mineralocorticoides.....	120
11.2.5. Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	120
11.2.6. Sacubitril-Valsartana.....	120

11.2.7. Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose do Tipo 2 ...	120
11.2.8. Cardiodesfibrilador Implantável.....	120
11.2.9. Terapia de Ressincronização Cardíaca.....	121
11.3. Cardiomiopatia Atrial.....	121
12. Cuidados Paliativos na Insuficiência Cardíaca Crônica.....	123
12.1. Definições Gerais, Conceitos e Fases dos Cuidados Paliativos.....	123
12.2. Cuidados para o Paciente com Insuficiência Cardíaca Avançada e para o Paciente Terminal.....	124
12.3. Decisão de Não Reanimar.....	124
12.4. Não Implantação de Medidas de Suporte de Vida.....	124
12.5. Retirada de Medidas de Suporte de Vida.....	124
12.6. Termos e Definições Pertinentes a esse Cenário Clínico.....	125
12.6.1. Ortotanásia.....	125
12.6.2. Distanásia.....	125
12.6.3. Eutanásia.....	125
13. Aspectos Econômicos da Insuficiência Cardíaca no Brasil.....	125
13.1. Conceitos Básicos de Custo-Efetividade.....	125
13.2. Macroeconomia da Insuficiência Cardíaca.....	125
13.3. Estudos de Custo-Efetividade na Insuficiência Cardíaca.....	125
13.3.1. Tratamento Farmacológico.....	125
13.3.2. Terapia Não Farmacológica.....	126
13.3.3. Dispositivos de Ressincronização e Cardiodesfibriladores.....	126
13.4. Contextualização no Brasil.....	127
14. Visão integrada da Abordagem Terapêutica Estruturada por Estágios de Evolução e Tipos de Intervenção.....	128
Referências.....	129

1. Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de elevada prevalência, associada a alta letalidade e com enorme impacto na qualidade de vida dos seus portadores. Desde a publicação da última diretriz de insuficiência cardíaca aguda (ICA) e crônica, no ano de 2018,¹ vários avanços significativos emergiram nos cenários de diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes com IC, notadamente da IC com fração de ejeção preservada (ICFep). Por outro lado, na última década, também assistimos ao avanço estupendo da medicina de precisão, com o desenvolvimento de novos fármacos eficazes para mudar a história natural de várias formas de cardiomiopatias, além do aprimoramento contínuo dos métodos diagnósticos de imagem em multimodalidades.

Esse conjunto de fatos faz necessária a renovação da edição da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda, como instrumento para guiar a prática clínica, trazendo recomendações baseadas em evidências científicas, considerando os benefícios, riscos e viabilidade do uso das diferentes opções de diagnóstico e tratamento (Figura Central).

Seguindo a tendência de várias sociedades internacionais de cardiologia e primando pela análise das evidências científicas da forma mais criteriosa possível, a atual diretriz foi construída seguindo a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*),² para a avaliação da qualidade da evidência científica e da

força da recomendação. Segundo o método GRADE, a força das recomendações pode ser FORTE ou FRACA, A FAVOR OU CONTRA, enquanto a certeza da evidência pode variar de ALTA até MUITO BAIXA. O Quadro 1.1 resume os principais aspectos considerados para a geração da força de recomendação, e o Quadro 1.2 sumariza aspectos para avaliação do grau de certeza da evidência.

Dessa forma, ao longo da diretriz, utilizamos um código de cores na redação das tabelas das recomendações, como mostrado no Quadro 1.3.

Quadro 1.1 – Características para definição da força da recomendação

Força da recomendação	Características
FORTE	- Alta certeza da evidência. - Grande benefício com baixo risco de malefício. - Baixo custo. - Ausência de alternativas.
FRACA	- Certeza da evidência baixa ou muito baixa. - Mínimo benefício frente aos riscos. - Alto custo. - Outras opções equivalentes.

2. Aspectos Gerais

2.1. Definição de Insuficiência Cardíaca

A IC constitui uma síndrome clínica de natureza multifatorial, resultante de distintas etiologias e mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Um documento de consenso recentemente elaborado por sociedades científicas internacionais de cardiologia propôs uma definição universal.³

Essa definição caracteriza a IC como uma síndrome composta por:

- Conjunto de sintomas e/ou sinais típicos, atuais ou prévios (Quadro 2.1), atribuíveis a uma anormalidade estrutural e/ou funcional cardíaca; e
- Aumento dos peptídeos natriuréticos (PNs) ou evidência objetiva de congestão cardiogênica pulmonar ou sistêmica por uma modalidade diagnóstica de imagem (por exemplo: radiografia do tórax, pressões de enchimento elevadas no ecocardiograma) ou medida hemodinâmica (em repouso ou com provocação).

Essa nova definição enfatiza a necessidade de uma abordagem diagnóstica integrada, que combine a avaliação clínica minuciosa com dados bioquímicos e de imagem, favorecendo uma caracterização mais precisa, reproduzível e útil no contexto assistencial e científico da IC. O algoritmo diagnóstico da IC (Figura 3.1) procura englobar esses conceitos.

2.2. Principais Sinais e Sintomas

Uma anamnese cuidadosa e um exame físico detalhado são etapas fundamentais na avaliação inicial da IC. O principal

Quadro 1.2 – Sumário dos aspectos usados para avaliação do grau de certeza da evidência

Nível de certeza da evidência	Definição	Fonte de evidência científica
ALTA	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado nas evidências científicas.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Metanálises metodologicamente robustas. (Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes.)
MODERADA	Há confiança moderada no efeito estimado.	- Ensaios clínicos com limitações leves. - Estudo observacionais bem delineados, com achados consistentes.
BAIXA	A confiança no efeito é limitada.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controle.
MUITO BAIXA	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	- Ensaios clínicos com limitações graves. - Estudos observacionais comparativos com limitações. - Estudos observacionais não comparativos. - Opinião de especialistas.

Diretrizes

Quadro 1.3 – Código de cores para força da recomendação e certeza da evidência

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO	FORTE	CERTEZA DA EVIDÊNCIA	ALTA
	FRACA		MODERADA
			BAIXA
			MUITO BAIXA

objetivo é identificar sinais e sintomas que indiquem a presença de congestão clínica e/ou baixo débito (Quadro 2.1).^{1,4} É importante destacar que nenhum sinal ou sintoma, isoladamente, apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para confirmar o diagnóstico de IC. Ainda assim, alguns achados se mostram relativamente mais específicos para a presença de congestão, como terceira bulha (ou ritmo em galope), pressão venosa jugular elevada, ortopneia e a dispneia paroxística noturna.⁵

2.3. Classificação da Insuficiência Cardíaca Conforme a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) constitui um parâmetro central na IC, orientando a estratificação prognóstica e a decisão terapêutica.³ Apesar da sua

importância, a avaliação isolada da FEVE é intrinsecamente limitada, uma vez que outros exames de imagem podem fornecer informações adicionais relevantes para caracterização do seu fenótipo. De qualquer forma, há consenso atual de que o valor de corte de 50% para FEVE seja usado para definir sua redução significativa.⁶ (Quadro 2.2)

Pacientes com FEVE $\geq 50\%$ são classificados como portadores de ICfEp. Termos como “FEVE normal” ou “IC diastólica” têm sido progressivamente abandonados. Isso se deve ao fato de que muitos desses pacientes apresentam disfunção sistólica detectável por outros parâmetros além da FEVE; e a disfunção diastólica está frequentemente presente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEr), o que limita sua utilidade como fator discriminante.

Nessa diretriz, o termo “insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida”, para denominar pacientes com FEVE entre 41 e 49%, foi excluído, uma vez que essa população compartilha diversas características clínicas e apresenta respostas terapêuticas semelhantes às dos pacientes com fração de ejeção reduzida. Além disso, essa condição parece representar mais uma fase na trajetória da fração de ejeção do que um fenótipo clínico específico.

Assim, o termo IC com FE melhorada permanece pertinente, considerando a possibilidade de remodelamento reverso significativo com o tratamento contemporâneo da IC.

2.4. Classificação pela Gravidade Sintomática – Classes Funcionais

As classes funcionais da NYHA (New York Heart Association) são uma classificação clínica usada para avaliar

Quadro 2.1 – Principais sinais e sintomas de insuficiência cardíaca

Sintomas típicos	Sinais mais específicos
Dispneia	Pressão venosa jugular elevada
Ortopneia	Refluxo hepatojugular
Dispneia paroxística noturna	Terceira bulha cardíaca ou ritmo de galope
Fadiga e tempo aumentado para se recuperar após exercício	Impulso apical desviado para esquerda
Intolerância ao exercício	
Tosse noturna	Caquexia
Palpitações	Crepitações pulmonares
Bendopneia	Derrame pleural
Plenitude pós-prandial	Respiração de Cheyne-Stokes
Ganho de peso (> 2 kg/semana)	Taquicardia
Perda de peso (IC avançada)	Hepatomegalia
Perda de apetite	Ascite
Noctúria e oligúria*	Extremidades frias*
Confusão/síncope*	Edema periférico

*Sinais/sintomas que podem indicar baixo débito. IC: insuficiência cardíaca.

Quadro 2.2 – Classificação da insuficiência cardíaca conforme a fração de ejeção

Classificação	Sigla	Critério de FEVE
IC com fração de ejeção reduzida	ICfEr	< 50%
IC com fração de ejeção preservada	ICfEp	$\geq 50\%$
IC com fração de ejeção melhorada	ICfEm	FEVE basal < 40%, com aumento ≥ 10 pontos do basal e uma segunda medida com FEVE $\geq 40\%$

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca.

a gravidade dos sintomas em pacientes com IC, com base na limitação imposta às atividades físicas. Trata-se de uma avaliação subjetiva realizada pelo examinador, considerada um parâmetro dinâmico que pode variar ao longo da evolução clínica do paciente, o que, por sua natureza, impõe limitações à sua precisão. Essa classificação representa um preditor independente de mortalidade⁷ e é amplamente utilizada na prática clínica para definir a elegibilidade dos pacientes em diferentes estratégias terapêuticas. Além disso, é um parâmetro comumente empregado na avaliação da resposta ao tratamento da IC, permitindo monitorar a melhora da classe funcional ou, inversamente, indicar a progressão da doença.

De acordo com o grau de tolerância ao exercício, essa classificação pode variar da ausência de sintomas (NYHA I) até a presença de sintomas aos mínimos esforços ou em repouso (NYHA IV) (Quadro 2.3). Tendo em vista a baixa reprodutibilidade e subjetividade da classificação, particularmente para diferenciar as classes funcionais I e II,⁸ tem-se proposto incluir, na anamnese, perguntas específicas sobre a limitação do paciente para realizar esforços com gasto metabólico conhecido.⁹

2.5. Classificação pelos Estágios Evolutivos/Progressão

A classificação por estágios evolutivos (Figura 2.1) proposta pela American College Cardiology/American Heart

Quadro 2.3 – Classificação funcional segundo a New York Heart Association

Classe funcional	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas.	Assintomático
II	Presença de sintomas nas atividades físicas habituais. Sem queixas no repouso.	Sintomas leves
III	Presença de sintomas com esforços leves, mas permanece confortável em repouso.	Sintomas moderados
IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas podem estar presentes mesmo em repouso.	Sintomas graves

Fonte: adaptado de The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels.⁹

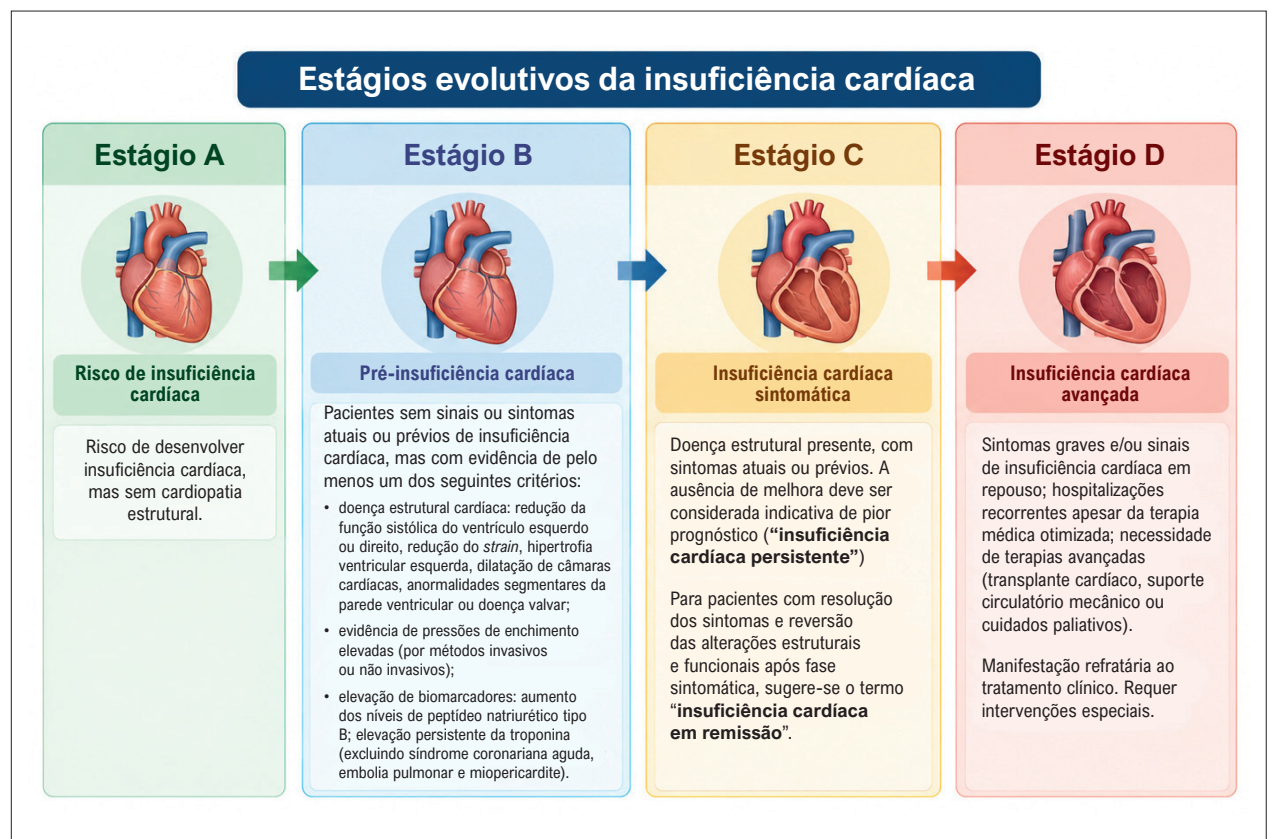


Figura 2.1 – Estágios evolutivos da Insuficiência Cardíaca.

Association¹¹ enfatiza o desenvolvimento e a progressão da cardiopatia estrutural e dos sintomas. Essa classificação é constituída por quatro estágios progressivos e inclui desde pacientes em risco de desenvolver a doença cardíaca (Estágio A), que seriam os hipertensos, portadores de doenças cardiovasculares, diabéticos, obesos e em uso de medicações cardiotóxicas, mas que ainda não exibem cardiopatia estrutural. Em seguida, teríamos os pacientes com doença cardíaca estrutural já instalada, mas ainda assintomáticos (Estágio B). O Estágio B é considerado a pré-IC. Se houver doença cardíaca estrutural e sintomas atuais ou progressos de IC, o paciente estará no Estágio C.

Nos pacientes no Estágio C, a ausência de melhora de sintomas e da cardiopatia estrutural deve ser considerada um indicativo de pior prognóstico e classificada como “IC persistente”.

Se o paciente estiver com IC avançada, sintomas graves e refratários, necessitando de terapêuticas mais específicas, como transplante cardíaco, dispositivos de assistência ventricular e cuidados paliativos, teremos o Estágio D. O tratamento específico utilizado em cada um desses estágios será abordado em capítulos específicos nesta diretriz.

2.6. Classificação da Insuficiência Cardíaca pela Trajetória Clínica/Laboratorial

A identificação de um contingente crescente de pacientes em Estágio C e evolução favorável,^{12,13} caracterizada por melhora clínica sustentada e remodelamento reverso, causados pela terapêutica medicamentosa otimizada, reforça a necessidade de propostas classificatórias mais abrangentes, que integrem parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem, como recentemente proposto por consenso de experts da Sociedade Europeia de Cardiologia.¹⁴

Pacientes com FEVE basal $\leq 40\%$, que exibem aumento ≥ 10 pontos percentuais e uma medida evolutiva com FEVE $> 40\%$, mas ainda com FEVE $< 50\%$, com sintomas persistentes (classe funcional [CF] II-IV da NYHA), valores elevados de peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) e anormalidades estruturais persistentes ao ecocardiograma, são classificados como IC melhorada.

Os pacientes inicialmente com FEVE $< 50\%$ podem apresentar recuperação funcional com elevação da FEVE para valores $> 50\%$, acompanhada de melhora sintomática e redução dos biomarcadores, configurando os fenótipos denominados IC em remissão ou IC recuperada.

A IC em remissão caracteriza-se por FEVE inicial $< 50\%$, com incremento ≥ 10 pontos e FE final $> 50\%$, com o paciente tornando-se assintomático ou com sintomas leves (CF I-II da NYHA), mantendo apenas anormalidades estruturais ecocardiográficas mínimas e discreta elevação do NT-proBNP. Já a IC recuperada é definida por FEVE inicial $\leq 50\%$, com aumento ≥ 10 pontos e FE sustentada $> 50\%$ por pelo menos 12 meses, associada à normalização dos parâmetros estruturais e funcionais cardíacos, ausência de sintomas (CF I da NYHA) e níveis normais de NT-proBNP.¹⁴

2.7. Outras Classificações

2.7.1. Disfunção Ventricular Direita e Insuficiência Cardíaca Direita

A disfunção do ventrículo direito (DVD) é definida pela alteração de um ou mais parâmetros funcionais do VD, identificáveis mais frequentemente por exames de imagem. A função do VD é fortemente influenciada pela interdependência ventricular e pelo acoplamento com a circulação pulmonar, sendo aspectos centrais em diferentes contextos clínicos. A DVD pode ser assintomática ou apresentar manifestações clínicas variadas, constituindo um importante marcador de mau prognóstico, com impacto direto na morbidade e mortalidade dos pacientes.¹⁵

A IC direita (ICD) é definida como uma síndrome clínica resultante de alterações estruturais e/ou funcionais do VD. A falência do VE permanece como a causa mais comum da ICD, frequentemente associada à hipertensão pulmonar secundária. Contudo, há diversas condições em que as alterações primárias do VD são a etiologia principal.¹⁶

2.7.2. Insuficiência Cardíaca Crônica e Insuficiência Cardíaca Descompensada

A IC é classificada como crônica quando há um diagnóstico prévio da síndrome, com manifestação gradual e persistente de sinais e sintomas ao longo do tempo.

Por outro lado, a IC descompensada (ICD) é caracterizada pelo surgimento ou agravamento abrupto desses sintomas, frequentemente acompanhada de congestão sistêmica e/ou pulmonar e, eventualmente, comprometimento da perfusão. Esse quadro, de evolução súbita ou rapidamente progressiva, geralmente exige intervenção terapêutica imediata.

2.8. Incidência e Prevalência da Insuficiência Cardíaca

Estimativas recentes, em 2021, apontavam que aproximadamente 57 milhões de pessoas viviam com IC no mundo, com previsão de aumento de 34% nas décadas seguintes.¹⁷ No Brasil, os dados específicos sobre a prevalência ainda são escassos, limitados por fatores como a diversidade regional, social e étnica do país.¹⁸

A IC é mais prevalente em indivíduos com 70 anos ou mais, com crescimento também observado em faixas etárias mais jovens nas últimas décadas.¹⁹ No Brasil, uma revisão sistemática sobre a IC na América Latina apontou uma prevalência média de 1% em adultos, revisão essa com predominância de estudos realizados no país.²⁰ A incidência anual estimada, segundo um dos poucos estudos populacionais brasileiros, foi de 199 casos por 100 mil habitantes.¹⁸

Segundo o estudo *Global Burden of Disease* (GBD), a prevalência ajustada por idade no Brasil apresentou leve redução entre 1990 e 2017. No entanto, os números absolutos aumentaram de 0,67 milhão para quase 1,7 milhão de pessoas, impulsionados principalmente pelo envelhecimento da população. A prevalência foi maior entre as mulheres, com variações regionais significativas.²¹

A análise por faixa etária indicou crescimento progressivo da prevalência com o avançar da idade. Entre 1990 e 2017, houve aumento especialmente no grupo de 15 a 49 anos, possivelmente relacionado ao crescimento dos eventos isquêmicos nessa faixa etária.²¹

2.9. Etiologias Mais Comuns da Insuficiência Cardíaca no Brasil

A IC no Brasil apresenta um perfil etiológico diversificado, refletindo desigualdades regionais, determinantes socioeconômicos e a coexistência de doenças infecciosas e crônicas.²²

Segundo dados do registro nacional *Brazilian Registry of Heart Failure* (BREATHE), as etiologias predominantes foram as cardiopatias isquêmicas e hipertensivas que, juntas, corresponderam a aproximadamente 48,9% dos casos. O estudo também evidenciou variações relevantes: enquanto as etiologias hipertensiva e isquêmica foram mais frequentes nas regiões Sudeste e Sul, a Doença de Chagas representou proporção expressiva dos casos nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, revelando o impacto das características epidemiológicas locais na manifestação da IC.²³

Em âmbito global, dados do GBD demonstraram aumento significativo na prevalência de doença cardíaca isquêmica (98,7%) e hipertensiva (137,9%) entre 1990 e 2019. Em 2019, essas duas condições representaram, respectivamente, 33,5% e 41,1% das causas de IC. Em países com baixo índice sociodemográfico, cardiopatias reumáticas e infecções estreptocócicas continuam sendo causas relevantes, especialmente entre crianças e adolescentes.^{21,24}

Considerando o já mencionado cenário brasileiro de diversidade geográfica e desigualdade social, o estudo multicêntrico Rosa dos Ventos representa uma iniciativa relevante que, em breve, apresentará seus resultados na epidemiologia da IC crônica, e deverá contribuir para o entendimento e elaboração de estratégias mais efetivas.²⁵

2.10. Prognóstico

O prognóstico da IC é multifatorial e depende da interação entre variáveis demográficas, etiologia da doença, comorbidades, FE e biomarcadores.

A idade avançada associa-se a maior mortalidade, reflexo da alta carga de comorbidades e da menor reserva funcional.²⁶ Em relação ao sexo, apesar de relatos anteriores indicarem melhor sobrevida em mulheres, estudos recentes sugerem mortalidade semelhante entre os sexos após hospitalização.²⁷

A etiologia exerce papel prognóstico relevante. Dados do registro nacional BREATHE apontam que a cardiomiopatia chagásica apresenta a maior taxa de mortalidade (48,04/100 pacientes-ano), seguida pela etiologia isquêmica (35,2) e não isquêmica (27,76).²³

Comorbidades como diabetes melito (DM) e a disfunção renal e hepática estão associadas a piores desfechos, com risco aumentado de mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares e hospitalizações.²⁸ A disfunção multiorgânica é um marcador de mau prognóstico na ICA.²⁹

A FE também influencia os desfechos. Tanto ICFe quanto ICFeP apresentam elevada morbimortalidade, com diferenças nos perfis clínicos e de risco.³⁰ Pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada (ICFeM) tendem a evoluir com menor risco de eventos.³¹

Entre os biomarcadores, o peptídeo natriurético tipo B (BNP, do inglês *B-type natriuretic peptide*) tem papel consolidado na estratificação de risco. Em pacientes com ICFeP descompensada e *de novo*, valores elevados estiveram associados a até 16 vezes mais risco de mortalidade em 12 meses.³²

2.11. Morbimortalidade na Insuficiência Cardíaca

Apesar dos avanços terapêuticos na IC, a mortalidade da doença permanece elevada.³³ Em nível global, dados evidenciam marcantes desigualdades nas taxas anuais de mortalidade. A Europa Ocidental apresenta as menores taxas (6,7%), seguida pela América do Norte (7,9%), enquanto a América Latina registra taxas mais elevadas (10,1%).³⁴ Em contrapartida, na África subsaariana, a mortalidade anual pode atingir 34%, refletindo barreiras estruturais e o limitado acesso a cuidados especializados.³⁵ A desigualdade econômica entre os países impacta diretamente os desfechos da IC, com maior mortalidade observada em nações de menor renda.³⁶

No Brasil, os dados do registro BREATHE, realizado em duas fases, evidenciaram elevadas taxas de mortalidade e reinternação. A mortalidade intra-hospitalar foi de 10,9%, enquanto a mortalidade acumulada em 12 meses atingiu 27,7%. As taxas de readmissão foram de 24,3% em 90 dias e de 44,4% em 1 ano.²³ Esses achados reforçam a necessidade de estratégias mais eficazes para o manejo da IC e redução de seus impactos clínicos e sociais no país.

3. Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca

3.1. Aspectos Gerais do Diagnóstico: Principais Etapas

Do ponto de vista prático, a definição universal de IC proposta em 2021,³ e reforçada pela sua atualização em 2026,⁶ enfatiza a importância de uma abordagem integrada que combine achados clínicos, níveis de PN, quando disponíveis, e métodos de imagem para um diagnóstico preciso da IC. Seguindo esses conceitos, a Figura 3.1 traz um fluxograma para diagnóstico. O ponto de partida é a suspeita clínica, baseada em fatores de risco, presença de sinais e sintomas e alterações do eletrocardiograma (ECG) e/ou da radiografia do tórax, métodos amplamente disponíveis que agregam valor no rastreamento e identificação de etiologias e/ou morbidades relacionadas à IC.^{37,38}

A etapa seguinte visa caracterizar o aumento das pressões de enchimento das cavidades cardíacas, o que pode ser feito com uso de dosagem de PN ou presença de evidências objetivas de congestão cardiogênica pulmonar ou sistêmica. Os PNs, principalmente o BNP e seu fragmento N-terminal (NT-proBNP), são biomarcadores importantes para o diagnóstico da IC. Eles são secretados em resposta ao estiramento das paredes cardíacas e refletem a sobrecarga de volume e pressão. Tendo em vista o elevado valor preditivo negativo

da dosagem de BNP, pacientes com resultados abaixo dos valores de corte (NT-proBNP < 125 pg/mL e BNP < 35 pg/mL, em pacientes ambulatoriais) podem ter a IC excluída, e outras causas para os sintomas devem ser investigadas (Figura 3.1). Níveis acima dos valores de corte, aumentam a probabilidade do diagnóstico de IC, especialmente em contextos de dispneia aguda.³⁹ Se os valores de PN estiverem elevados, o passo seguinte é a investigação das anormalidades estruturais/funcionais cardíacas que sustentem o diagnóstico da IC, sendo o ecocardiograma o exame de imagem mais comumente empregado.

Na indisponibilidade do teste de BNP ou naqueles pacientes com evidência objetiva de congestão, os pacientes podem ser levados diretamente ao ecocardiograma para identificação de anormalidades estruturais/funcionais cardíacas que sustentem o diagnóstico de IC e confirmem o diagnóstico.

O ecocardiograma é uma ferramenta segura, disponível e com capacidade de permitir uma avaliação abrangente da estrutura e função cardíacas de pacientes com suspeita da IC.⁴⁰ Naqueles pacientes em que não se encontram anormalidades estruturais ou funcionais cardíacas compatíveis (Quadro 3.1), o diagnóstico de IC é improvável e outras causas para os

sintomas do paciente devem ser investigadas (Figura 3.1). É importante considerar que o emprego desses critérios tem elevada especificidade para diagnóstico de IC, em torno de 90%. Contudo, nos pacientes com ICfEp, com fenótipo de dispneia aos esforços, a sensibilidade é reduzida, em torno de 60%.⁴¹ Dessa forma, os pacientes que persistem sintomáticos nesse cenário devem seguir com investigação adicional para ICfEp, o que será abordado no Capítulo 6.2.

Após a conclusão do diagnóstico da IC, deve ser iniciada a investigação de etiologias específicas subjacentes aos diferentes fenótipos de acordo com a FEVE.

3.2. Investigação da Etiologia da Insuficiência Cardíaca Crônica

A determinação da etiologia da IC representa um passo crucial para o estabelecimento de estratégias terapêuticas personalizadas, pilar da medicina de precisão cardiovascular.^{1,42,43} A investigação da etiologia da IC deve ser realizada de forma precoce, idealmente no momento do diagnóstico inicial. Identificar a causa subjacente é fundamental, pois, em muitos casos, o tratamento dirigido à etiologia primária pode levar à reversão completa do

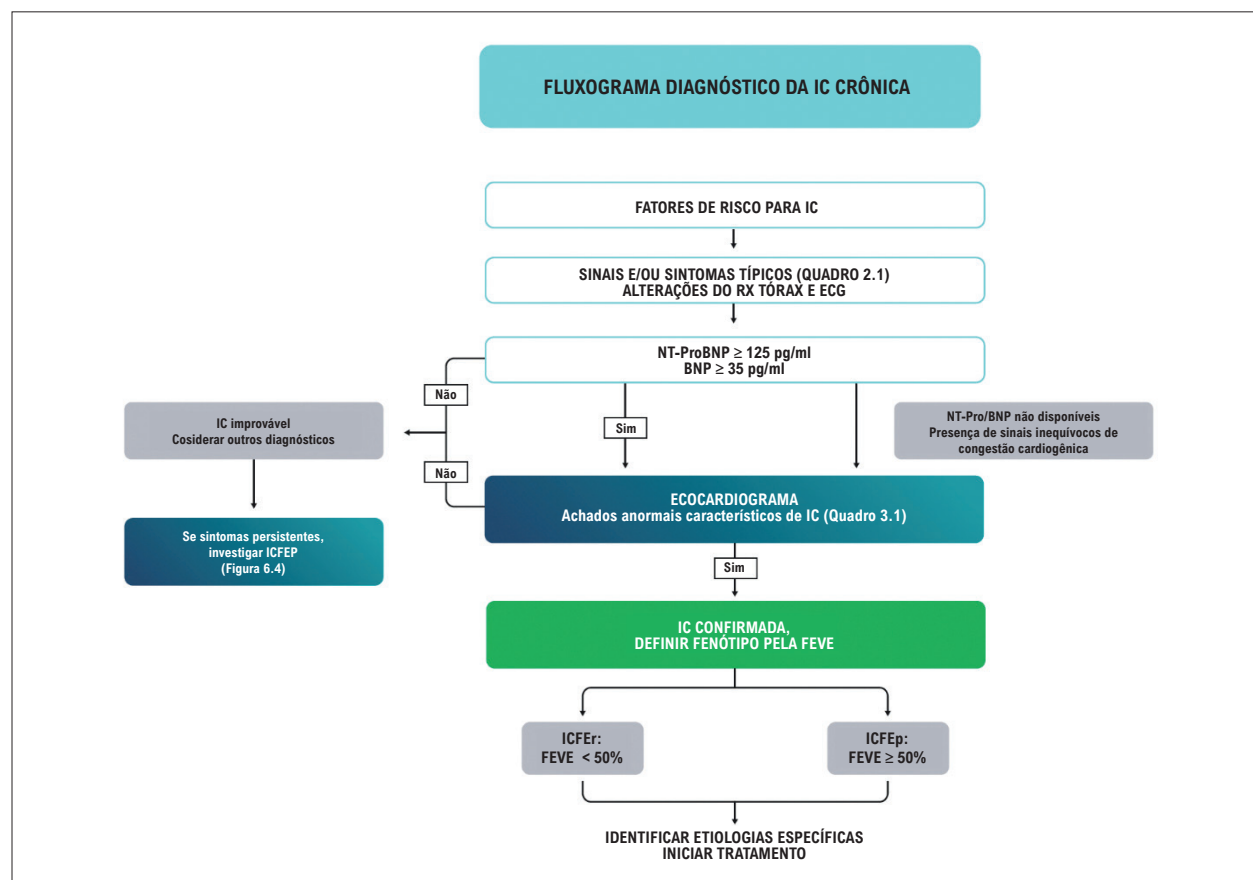


Figura 3.1 – Algoritmo diagnóstico da insuficiência cardíaca crônica. BNP: peptídeo natriurético tipo B (do inglês B-type natriuretic peptide); ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: peptídeo natriurético tipo B N-terminal (do inglês N-terminal pro-B-type natriuretic peptide); RX: radiografia.

Quadro 3.1 – Alterações estruturais e funcionais ao ecocardiograma que sustentam o diagnóstico de insuficiência de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Critério	IC com FE reduzida (ICFEr)	IC com FE preservada (ICFEp)
Clínico	Sintomas ± sinais ¹	Sintomas ± sinais ¹
FEVE	FEVE < 50%	FEVE ≥ 50%
Evidências de disfunção diastólica ou aumento da pressão de enchimento do VE	–	Índice de massa de VE ≥ 95 g/m ² (mulheres), ≥ 115 g/m ² (homens); Espessura relativa da parede de VE > 0,42; Índice volumétrico atrial esquerdo > 34 mL/m ² ; Relação E/e' em repouso > 9; Pressão sistólica da AP ≥ 35 mmHg; Velocidade da regurgitação tricúspide > 2,8 m/s

AP: artéria pulmonar; FE: fração de ejeção; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca, VE: ventrículo esquerdo.

quadro clínico. Etiologias potencialmente reversíveis, como miocardite, cardiopatia induzida por taquiarritmia ou cardiotoxicidade por drogas, exemplificam situações em que o manejo etiológico adequado pode restaurar a função cardíaca e modificar drasticamente o prognóstico do paciente.^{1,11,42,44,45}

A identificação da etiologia da IC deve basear-se inicialmente em uma abordagem sistemática, com análise integrada da história familiar, antecedentes pessoais, comorbidades, quadro clínico (sintomas e sinais), hábitos de vida. Nesse processo, a ênfase é identificar fatores de risco para as causas mais comuns de IC, como a doença arterial coronariana (DAC; tabagismo, diabetes melito, obesidade, dislipidemia), hipertensão arterial, exposições a substâncias potencialmente cardiotoxícas (álcool, cocaína, doxorubicina, anabolizantes) e doenças infecciosas, especialmente doença de Chagas. Essa avaliação deve ser associada aos exames laboratoriais iniciais, ECG e ecocardiograma. O ecocardiograma abrangente fornece informações valiosas para a identificação da etiologia da IC, destacando-se o uso do *strain* miocárdico, útil para a detecção precoce e caracterização de cardiopatias específicas em abordagem multimodal.^{1,11,42}

Na sequência da investigação, os métodos complementares devem ser selecionados de acordo com as hipóteses iniciais. Na maioria dos casos, a escolha preferencial será a utilização de métodos de imagem. De forma criteriosa e individualizada, poderão ser empregadas: investigação genética, monitorização com Holter, monitorização ambulatorial da pressão arterial (PA), angiotomografia coronariana, ressonância magnética cardíaca, cintilografia miocárdica, coronariografia e manometria invasiva – conforme o contexto clínico de cada paciente.

Etiologias frequentes da IC, como a DAC, a hipertensão arterial sistêmica e as valvopatias, possuem diretrizes específicas para diagnóstico e manejo. A cardiopatia congênita, embora menos prevalente, também pode estar presente e segue protocolos próprios de acompanhamento.

As principais etiologias da IC estão resumidas na Figura 3.2 Além da investigação etiológica da IC, é fundamental manter

uma vigilância clínica sobre condições que podem mimetizar ou coexistir com o quadro, como anemia, hipotireoidismo e infecções agudas e crônicas. Essas comorbidades não apenas podem dificultar o diagnóstico correto da IC, como também podem contribuir significativamente para a descompensação clínica e a persistência dos sintomas, mesmo com o tratamento otimizado da disfunção ventricular.

3.2.1. Cardiomiopatias como Causa de Insuficiência Cardíaca

As cardiomiopatias são definidas como um distúrbio miocárdico no qual o músculo cardíaco é estrutural e funcionalmente anormal na ausência de causas secundárias, tais como: DAC, hipertensão, doença valvular, doença pericárdica e doença cardíaca congênita. Nos pacientes com IC em que essas etiologias mais frequentes foram afastadas, deve-se seguir com a identificação das cardiomiopatias específicas^{46,47} (Figura 3.3).

As cardiomiopatias são classificadas de acordo com subtipos de fenótipos com base na identificação das principais características morfológicas e funcionais do miocárdio em cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia ventricular esquerda não dilatada (NDLVC), cardiomiopatia arritmogênica do VD e cardiomiopatia restritiva (CMR).^{46,47} Por outro lado, o miocárdio não compactado atualmente é classificado como um traço fenotípico, preferindo-se o termo hipertrabeculação, uma vez que ele pode se desenvolver isoladamente ou associado com outros fenótipos, como dilatação ou hipertrofia.⁴⁸⁻⁵²

Na investigação das cardiomiopatias como causa de IC, devemos utilizar a multimodalidade de imagens com o objetivo de caracterizar a morfologia e o fenótipo de apresentação, além da caracterização tecidual.

A Figura 3.3 apresenta as possibilidades diagnósticas das diferentes cardiomiopatias que levam à IC, de acordo com o fenótipo de apresentação pela FEVE e espessura das paredes.

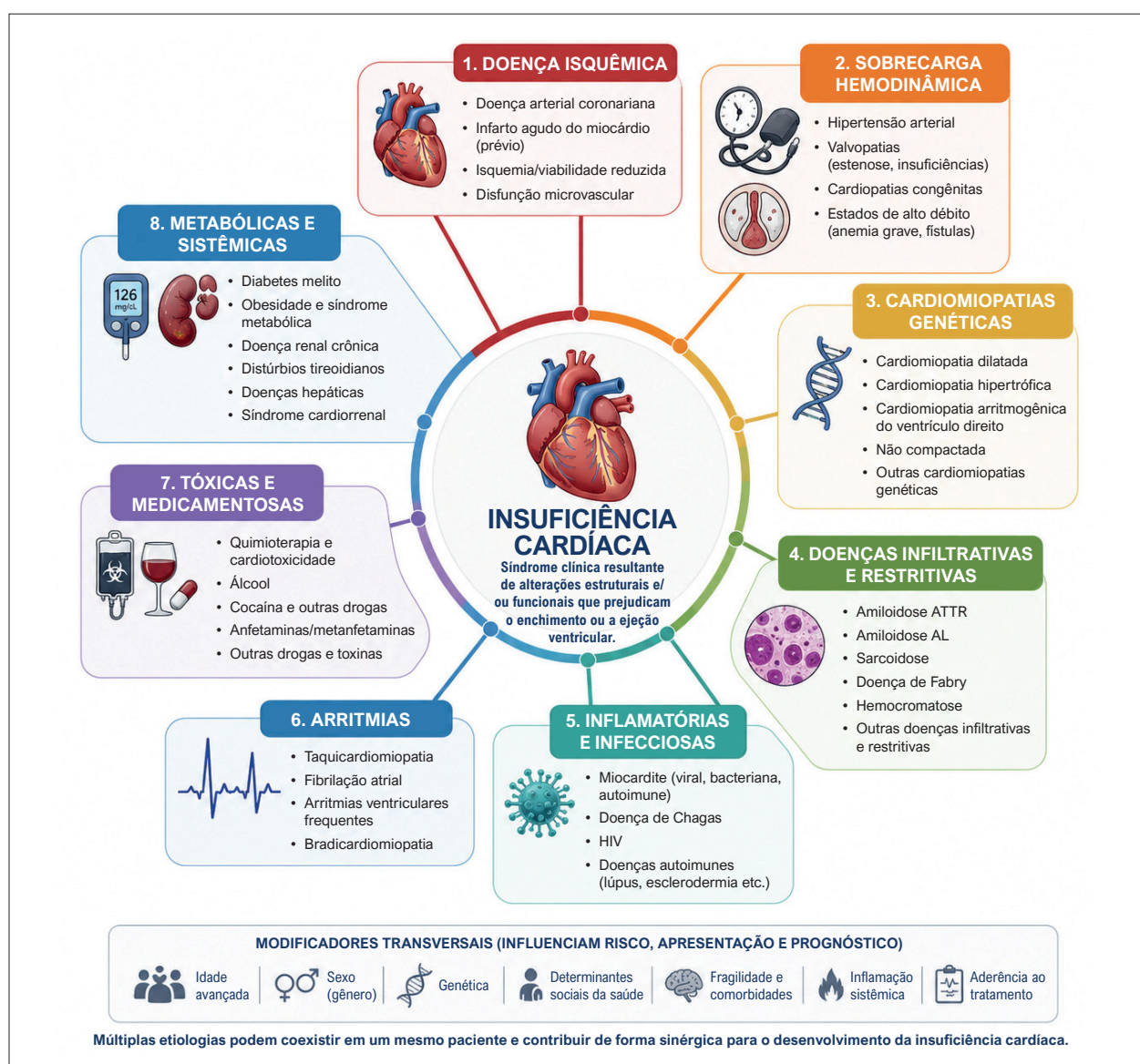


Figura 3.2 – Principais etiologias da insuficiência cardíaca. Gerado com o auxílio do ChatGPT, com conteúdo final verificado e editado quanto a sua acurácia pelos autores. ATTR: amiloidose por transtirretina; AL: amiloidose de cadeia leve; HIV: vírus da imunodeficiência humana (do inglês human immunodeficiency virus).

Dessa forma, dentro do fenótipo de ICFe, inclui-se a CMD, que é caracterizada pela dilatação ventricular e disfunção sistólica na ausência de condições anormais de enchimento ou doença coronária significativa.⁴⁷

Dentro do fenótipo de ICFe sem aumento de espessura das paredes do VE, situam-se as cardiomiopatias restritivas não infiltrativas, incluindo-se a idiopática, a sarcoidose, hemocromatose, endomiocardiofibrose. A CMR é definida pela presença de fisiologia restritiva (grave disfunção diastólica e aumento das pressões de enchimento dos ventrículos) em pacientes com volumes diastólicos normais ou reduzidos de um ou ambos os ventrículos com volumes sistólicos normais ou reduzidos.⁴⁶

Dentro do fenótipo de ICFe com aumento de espessura das paredes miocárdicas, encontram-se a CMH e as cardiomiopatias restritivas infiltrativas, como a amiloidose cardíaca (AC).⁴⁶

A CMH é definida como um aumento da espessura da parede miocárdica ≥ 15 mm em adultos ou ≥ 13 mm em adultos com parentes de primeiro grau com CMH, em 1 ou mais segmentos das paredes do VE e que não possa ser explicada por condições anormais de enchimento ou da pós-carga, sendo a hipertrofia uma anormalidade primária causada por mutação de genes que codificam proteínas sarcoméricas. É a forma mais comum de cardiomiopatia, podendo ser encontrada em até 1:250 indivíduos. Aspectos específicos sobre diagnóstico e manejo podem ser encontrados em diretriz recentemente publicada.⁵³

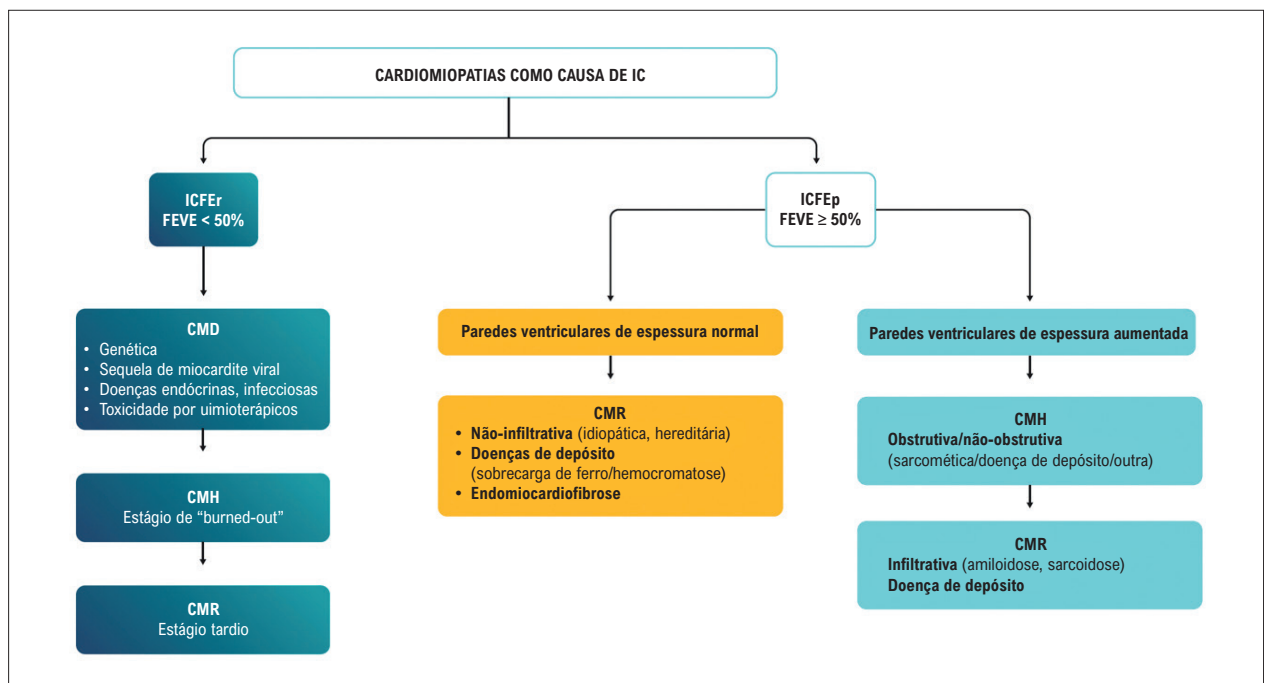


Figura 3.3 – Cardiomiopatias como causa de insuficiência cardíaca de acordo com os fenótipos de apresentação. CMD: cardiomiopatia dilatada; CMH: cardiomiopatia hipertrófica; CMR: cardiomiopatia restritiva; IC: insuficiência cardíaca; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Na AC, o aumento da espessura das paredes se dá pelo depósito no interstício miocárdico de fibrilas de proteínas mal enoveladas, sendo a forma mais comum a associada à transtirretina na forma selvagem, mas também podendo estar associada à mutação do gene da transtirretina nas formas hereditárias. Antes avaliada como uma doença rara, atualmente ela é considerada etiologia de ICFEp em 10-20% dos casos. Aspectos mais detalhados sobre o diagnóstico e tratamento da AC podem ser encontrados no posicionamento recentemente publicado.⁴³

3.2.2. Avaliação Genética nas Cardiomiopatias

A avaliação genética desempenha um papel fundamental no diagnóstico e manejo das cardiomiopatias e tem evoluído ao longo dos anos. Hoje, os pacientes têm mais acesso a testes genéticos o que permitem que a identificação de variantes monogênicas patogênicas/provavelmente patogênicas possa estabelecer o diagnóstico molecular (mais preciso), facilitando, assim, o rastreio familiar e impactando de forma positiva e precoce o tratamento dessas doenças.⁵⁴

Todos os fenótipos de cardiomiopatias se beneficiam da avaliação genética, e hoje existem várias formas de se realizar o sequenciamento do DNA para essa finalidade, entretanto, a forma mais comum é através dos painéis direcionados para genes de interesse.⁵⁴ Ela deve ser considerada em todos os pacientes com essa condição, mas especialmente: 1) naqueles com história familiar de cardiomiopatia ou de morte súbita; 2) nos que desenvolvem

sintomas precoces da doença (antes dos 40 anos) e; 3) naqueles com anormalidades em métodos complementares sugestivos de cardiomiopatia (Figura 3.4).⁵⁵

Em estudo recente publicado por Grondin et al., em uma coorte de pacientes com cardiomiopatias e arritmias hereditárias a presença da história familiar de cardiomiopatia e/ou morte súbita foi um preditor significativamente relevante, aumentando em cerca de 20% o rendimento do teste genético quando comparado com aqueles pacientes que tem história familiar negativa.⁵⁶ Nesse mesmo estudo, o teste genético positivo mudou o manejo do probando em 8% dos casos.⁵⁶

Os genes mais frequentemente associados aos diferentes fenótipos de cardiomiopatias estão listados no Quadro 3.2.⁴⁶

Buscar selecionar o paciente com maior probabilidade de apresentar uma investigação positiva pode aumentar rendimento da avaliação genética, que pode variar entre fenótipos, populações e tipo de teste. Por exemplo, o rendimento dos testes genéticos na CMH pode variar entre 26,8% e 70,0%, dependendo do estudo e da coorte analisada.^{57,58} Escores de predição como o da Mayo Clinic para CMH e o escore de Madrid para cardiomiopatia dilatada buscam aumentar esse rendimento.^{59,60}

A investigação genética deve ser realizada por um geneticista ou um cardiologista com experiência na área, aplicando o aconselhamento pré- e pós-teste, e os resultados devem ser interpretados no contexto clínico do paciente. A Tabela 3.1 resume as recomendações para a realização do teste genético nas cardiomiopatias.

Diretrizes



Figura 3.4 – Alertas clínicos que sugerem a presença de cardiomiopatia genética. CK: creatina quinase; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca.

Quadro 3.2 – Genes mais prevalentes nos fenótipos de cardiomiopatias⁵⁶

Cardiomiopatia (CMP)	Gene
CMP hipertrófica	MYBPC3, MYH7, TNNT2
CMP dilatada	TTN, LMNA, MYH7
CMP ventricular esquerda não dilatada	FLNC, LMNA
CMP arritmogênica do ventrículo direito	PKP2, DSC2, DSG2, DSP
CMP restritiva	TTR, TNNI3

Tabela 3.1 – Recomendações para a realização do teste genético nas cardiomiopatias

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se a realização de testes genéticos em probandos com fenótipo de cardiomiopatia potencialmente hereditária, com o objetivo de estabelecer o diagnóstico molecular, estratificar o risco ou possibilitar aconselhamento familiar mais preciso.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se a realização de testes genéticos em pacientes com cardiomiopatia de etiologia não identificada quando houver anormalidades em métodos complementares sugestivas de doença genética.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se a investigação genética em familiares de probandos nos quais tenha sido identificada uma variante patogênica ou provavelmente patogênica, com fenótipo de cardiomiopatia, visando estabelecer o diagnóstico molecular e permitir acompanhamento clínico precoce.	FORTE	MODERADA

4. Exames Complementares

4.1. Avaliação Laboratorial

Na abordagem inicial dos pacientes com sinais e sintomas sugestivos de IC, recomenda-se a realização dos seguintes exames laboratoriais complementares, para avaliar a presença e a gravidade de lesão de órgãos-alvo e detectar comorbidades ou fatores agravantes do quadro clínico: hemograma completo, análise de urina, eletrólitos séricos (sódio, potássio, cálcio, magnésio), avaliação da função renal (ureia e creatinina), glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, função tireoidiana (T4 livre e TSH), função hepática (transaminase glutâmico oxalacética [TGO], transaminase glutâmico pirúvica [TGP], gama glutamiltransferase [gama-GT] e bilirrubinas) e cinética do ferro.

Exames laboratoriais seriados podem ser usados para a monitoração de variáveis de segurança durante o tratamento da IC, incluindo função renal e eletrólitos.

4.2. Métodos de Imagem Não Invasivos

4.2.1. Eletrocardiograma em Repouso

O ECG de 12 derivações faz parte da avaliação de rotina inicial de todo o paciente com IC, fornecendo informações sobre ritmo cardíaco, frequência, sinais de sobrecarga cavitária, morfologia e largura do QRS. Muitos desses achados podem ser indicativos de uma etiologia específica ou atuar como marcadores prognósticos relevantes. A duração do complexo QRS, por exemplo, pode ser um indicador de terapia específica, como a terapia de ressincronização cardíaca.⁶¹

4.2.2. Radiografia do Tórax

Esse exame simples, rápido e amplamente disponível é recomendado para pacientes com sinais e sintomas de IC, avaliando a área cardíaca e a presença de congestão pulmonar. Na ICA nova e na de início recente, a área cardíaca pode se apresentar normal, bem como em pacientes com ICfEp.

Ele também é útil na identificação de outras causas que podem se apresentar com o mesmo quadro clínico, como as doenças pulmonares. Uma radiografia de tórax normal não afasta IC, visto que o método tem sensibilidade e especificidade limitadas.⁶²

4.2.3. Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico (ETT) é uma ferramenta segura, amplamente disponível e com capacidade de permitir uma avaliação abrangente da estrutura e função cardíacas de pacientes com suspeita de IC. Além da FEVE, espessuras das paredes, estrutura das valvas e vasos centrais, pericárdio, parâmetros diastólicos, como o índice E/e', volume atrial esquerdo e estimativa da PA pulmonar são essenciais na avaliação da função diastólica e na identificação de padrões de remodelamento cardíaco.

Além das informações sobre a estrutura do coração, podemos obter informações hemodinâmicas ao avaliar as

funções sistólica e diastólica do VE, estimando, inclusive, as pressões de enchimento. Através do Doppler (pulsátil, contínuo e tecidual) conseguimos informações essenciais para o manejo adequado dos pacientes com IC, visto que a volemia é o principal determinante para a presença de sinais e sintomas. Através do gradiente sistólico entre o átrio direito (AD) e o VD, obtido pelo Doppler contínuo da regurgitação tricúspide, em conjunto com a variação inspiratória da veia cava inferior, obtemos a pressão sistólica na artéria pulmonar (PsAP). A função contrátil do VD e a PsAP são importantes marcadores prognósticos na IC. A FEVE, calculada pelo método de Simpson, é de grande aplicação clínica, pois conseguimos estimar o grau de disfunção ventricular (leve, moderada ou grave). Na ICfEp, a fração de ejeção encontra-se preservada, sendo necessária a utilização de escores diagnósticos, que incluem informações ecocardiográficas.⁶³

O estudo da deformação miocárdica (*strain* global longitudinal [SGL]) vem sendo cada vez mais utilizado, em especial na detecção subclínica de disfunção ventricular. Esse marcador pode ser de particular interesse em determinadas populações, em especial na cardiotoxicidade associada a quimioterápicos e nas cardiomiopatias. Visto ser uma ferramenta não completamente disponível e de grande variedade técnica, ainda não é recomendada de forma rotineira.^{64,65}

A realização seriada do ETT não é recomendada rotineiramente. Um novo exame deve ser indicado apenas diante de alterações clínicas significativas ou após procedimentos intervencionistas, como implante de dispositivos ou revascularização miocárdica. Em pacientes com IC que apresentaram mudanças clínicas relevantes ou que receberam terapia médica otimizada (GDMT, do inglês *guideline-directed medical therapy*), especialmente quando considerados para intervenções invasivas ou terapia com dispositivos, a reavaliação da fração de ejeção, do grau de remodelamento estrutural e da função valvar é essencial para guiar decisões terapêuticas.

4.2.3.1. Ecocardiograma Transesofágico

Este método só deve ser utilizado em contextos selecionados, como nas valvulopatias que demandem melhor detalhamento anatômico. A utilização do reparo borda a borda transcaterter (*MitraClip*) pode ser indicada em contextos muito específicos no cenário da IC. Nesses casos apenas o ecocardiograma transesofágico (ETE) pode fazer uma análise minuciosa da valva mitral.⁶⁶

Nos pacientes em que a terapia de ablação da fibrilação atrial (FA) está sendo considerada, o ETE deve ser realizado para a exclusão de trombos no apêndice atrial esquerdo.

A Tabela 4.1 traz as recomendações para emprego dos exames complementares em pacientes com IC.

4.2.4. Ressonância Cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (RMC) representa, na prática clínica contemporânea, o padrão de excelência para a análise morfofuncional do coração.⁶⁷ Além de ser uma ferramenta de quantificação funcional, a RMC distingue-se

Tabela 4.1 – Recomendações para emprego dos exames complementares na avaliação do paciente com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se, em pacientes com sintomas e sinais sugestivos de insuficiência cardíaca, a realização de hemograma completo, análise de urina, dosagem de eletrólitos séricos, avaliação da função renal, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, perfil lipídico, função tireoidiana, função hepática e cinética do ferro.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se, em pacientes com sintomas e sinais sugestivos de insuficiência cardíaca, a monitoração laboratorial seriada da função renal e dos eletrólitos ao longo do tratamento.	FORTE	ALTA
Recomenda-se, em pacientes com sintomas e sinais sugestivos de insuficiência cardíaca, a realização de eletrocardiograma de 12 derivações em repouso.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se, em pacientes com sintomas e sinais sugestivos de insuficiência cardíaca, a realização de radiografia simples de tórax.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se, em pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca, a realização de ecocardiograma transtorácico.	FORTE	ALTA

por sua capacidade de caracterizar o tecido miocárdico, permitindo, por meio do realce tardio com gadolínio, diferenciar entre etiologias isquêmicas e não isquêmicas como causa da disfunção cardíaca.^{68,69} O grau de comprometimento transmural do realce tardio também possui valor clínico significativo, sendo capaz de prever a recuperação funcional após revascularização. Segmentos miocárdicos com comprometimento inferior a 50% da espessura da parede apresentam maior probabilidade de melhora contrátil após reperfusão coronária.⁷⁰ A investigação de isquemia miocárdica com a RMC de estresse apresenta excelente acurácia.⁷¹⁻⁷⁴ As imagens de realce tardio de gadolínio pela RMC podem ser usadas para avaliação de viabilidade miocárdica em pacientes com cardiopatia isquêmica, quando essa informação for necessária para a tomada de decisão clínica.

A RMC é de particular utilidade na investigação de cardiopatias específicas, incluindo amiloidose, sarcoidose, doença de Fabry e hemocromatose. A identificação precoce dessas condições é favorecida pela utilização de sequências de mapeamento T1, T2 e T2*, que ampliam a sensibilidade diagnóstica.⁷⁵⁻⁸⁰ Aneurismas apicais em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica podem ser avaliados com precisão pela alta resolução espacial da técnica.⁸¹⁻⁸³ Os protocolos mais recentes incluem, rotineiramente, sequências cine para a análise da função global e segmentar, mapeamentos para caracterização tecidual e imagens

pós-contraste para detecção de fibrose. Embora o uso da RMC tenha sido historicamente limitado em pacientes com dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis, os avanços tecnológicos – como a adoção de protocolos específicos e o uso de dispositivos compatíveis com ressonância – tornaram o exame factível e seguro para a grande maioria desses pacientes.⁸⁴ Por fim, a preocupação com o risco de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com disfunção renal levou ao desenvolvimento de agentes de contraste com melhor perfil de segurança.⁸⁵

A Tabela 4.2 traz as recomendações para o emprego da RMC.

4.2.5. Medicina Nuclear: Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único e Tomografia por Emissão de Pósitrons

A cintilografia miocárdica por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, do inglês, *single photon emission computed tomography*) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *positron emission tomography*) representam modalidades de imagem consolidadas na avaliação de pacientes com IC, especialmente para investigação de isquemia, viabilidade miocárdica, sarcoidose cardíaca e AC. O SPECT de perfusão miocárdica, com radiofármacos como o sestamibi marcado com tecnécio (99mTc), permanece

Tabela 4.2 – Recomendação para emprego da ressonância magnética cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se, em pacientes com sintomas e sinais sugestivos de insuficiência cardíaca, a realização de ressonância magnética cardíaca para a avaliação anatômico-funcional, quando o ecocardiograma for inconclusivo.	FORTE	ALTA
Recomenda-se a realização de ressonância magnética cardíaca com caracterização tecidual e imagens de realce tardio para diagnóstico diferencial e avaliação etiológica de miocardiopatias.	FORTE	ALTA

amplamente utilizado para a detecção de isquemia miocárdica e avaliação de viabilidade, principalmente em pacientes com IC e suspeita de DAC.⁸⁶ A presença de áreas hipoperfundidas com preservação da motilidade indica isquemia, ao passo que a ausência de perfusão com disfunção segmentar sugere necrose ou fibrose irreversível. A cintilografia com pirofosfato marcada com tecnécio (99mTc-PYP) tem alto valor diagnóstico na AC por transtirretina (ATTR), permitindo o diagnóstico não invasivo quando combinada à exclusão de gamopatias monoclonais.⁸⁷ O PET com 18F-fluordesoxiglicose (18F-FDG) oferece avaliação quantitativa do metabolismo glicolítico miocárdico e tem demonstrado boa acurácia para a identificação de viabilidade miocárdica.^{88,89} A capacidade do 18F-FDG em detectar inflamação ativa é particularmente útil em pacientes com suspeita de sarcoidose cardíaca, sendo complementar à RMC⁹⁰ e permitindo diagnóstico e monitoramento da resposta à terapia imunossupressora.^{91,92}

A Tabela 4.3 traz as recomendações para emprego de exames cintilográficos.

4.2.6. Angiotomografia Coronária

A angiotomografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) é uma ferramenta diagnóstica não invasiva que tem ganhado destaque na avaliação de pacientes com IC. Sua capacidade de excluir DAC significativa é particularmente relevante em pacientes com probabilidade pré-teste baixa a intermediária de DAC, oferecendo uma alternativa à angiografia coronária invasiva.

Estudos demonstram que a ACTC apresenta alta acurácia diagnóstica e pode reduzir a necessidade de procedimentos invasivos desnecessários.^{93,94} Além de sua aplicação na detecção de DAC, a ACTC desempenha um papel emergente no planejamento de intervenções percutâneas em valvas cardíacas de pacientes com IC,⁹⁵ como o implante transcâter de valva aórtica (TAVI, do inglês *transcatheter aortic valve implantation*), procedimentos na valva mitral e outras intervenções percutâneas estruturais (oclusão do apêndice atrial esquerdo e fechamento do forame oval patente). No contexto pré-operatório de cirurgias valvares, a ACTC tem sido cada vez mais utilizada para excluir DAC em pacientes com risco baixo a intermediário, potencialmente evitando a necessidade de angiografia invasiva.^{96,97} É importante considerar as limitações da ACTC, incluindo a exposição à radiação e o uso de contraste iodado, especialmente em pacientes com disfunção renal. A decisão de utilizar a ACTC deve ser individualizada, ponderando os benefícios diagnósticos e as possíveis contraindicações em cada paciente.

A Tabela 4.4 traz as recomendações para o emprego da angiotomografia de coronárias.

4.3. Teste Cardiopulmonar

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP), ou ergoespirometria, permite a avaliação objetiva da capacidade funcional por meio da medida do consumo de oxigênio no pico do esforço (VO_2 pico), além de avaliar outras variáveis prognósticas como a relação entre ventilação e produção de dióxido de carbono (V_E/VCO_2) e ventilação oscilatória durante o esforço.⁹⁸

Tabela 4.3 – Recomendações para emprego de SPECT e PET em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se, em pacientes com insuficiência cardíaca e suspeita de doença arterial coronariana, a realização de SPECT de perfusão miocárdica para avaliação de isquemia miocárdica.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção ventricular, com doença arterial coronariana conhecida, a realização de SPECT de perfusão miocárdica ou 18F-FDG PET são alternativas para avaliação de viabilidade miocárdica.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se a realização de SPECT com Tc-99m-PYP para diagnóstico não invasivo de amiloidose cardíaca por transtirretina, após a exclusão de cadeias leves monoclonais.	FORTE	ALTA

18F-FDG: 18F-fluordesoxiglicose; PET: tomografia por emissão de pósitrons (do inglês positron emission tomography); SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton (do inglês, single photon emission computed tomography); Tc-99m-PYP: tecnécio-99m marcado com pirofosfato (do inglês Technetium-99m Pyrophosphate).

Tabela 4.4 – Recomendações para o emprego de angiotomografia de coronárias

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se a angiotomografia de coronárias para excluir doença arterial coronariana significativa como causa de insuficiência cardíaca, em pacientes com probabilidade pré-teste baixa a intermediária ou com resultados inconclusivos em outros testes não invasivos para isquemia.	FORTE	ALTA

O TECP é o padrão-ouro para a avaliação de capacidade funcional e apresenta excelente valor prognóstico na IC, sendo inclusive recomendado na avaliação de pacientes candidatos a transplante cardíaco.⁹⁹ Adicionalmente, esse teste deve ser considerado em pacientes com IC e estáveis, para a avaliação da capacidade funcional ou para diagnóstico diferencial da causa da dispneia (ansiedade, limitação pulmonar ou da musculatura esquelética, por exemplo).¹⁰⁰

A Tabela 4.5 traz as recomendações para emprego do TECP.

4.4. Biomarcadores

4.4.1. Peptídeos Natriuréticos

Os PNs são os biomarcadores padrão-ouro na IC. A dosagem de BNP ou NT-proBNP pode ser útil em casos

de dúvidas diagnósticas em pacientes com queixa de dispneia e pode servir como exame de triagem na atenção primária.^{101,102} Em pacientes ambulatoriais, valores de BNP abaixo de 35 pg/mL ou NT-proBNP abaixo de 125 pg/mL tornam pouco provável o diagnóstico de IC.¹⁰¹ Valores acima desses cortes necessitam de avaliação complementar com ecocardiografia para confirmar o diagnóstico, caso haja dúvidas através da avaliação clínica isolada (Quadro 4.1).

Além do valor no diagnóstico da IC, os PNs apresentam importante valor prognóstico, agregando informação ao exame clínico e exames de rotina.¹⁰¹ Após o ajuste medicamentoso, espera-se a redução dos valores dos PNs em resposta ao tratamento, e a ausência dessa redução ou o aumento dos valores indicam mau prognóstico.¹⁰³ Esse monitoramento pode ser útil quando há dúvidas na resposta ao tratamento baseada nos parâmetros clínicos.

Tabela 4.5 – Recomendações para emprego do teste de esforço cardiopulmonar

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se a realização do TECP em pacientes com insuficiência cardíaca grave para avaliação de elegibilidade a terapias avançadas, como transplante cardíaco ou dispositivos de assistência ventricular.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se o TECP em pacientes com insuficiência cardíaca acompanhados ambulatorialmente para avaliação objetiva da capacidade funcional.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se o TECP em pacientes ambulatoriais com sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca para diagnóstico diferencial da etiologia da dispneia.	FRACA	MODERADA

TECP: teste de esforço cardiopulmonar.

Quadro 4.1 – Valores de corte da dosagem dos peptídeos natriuréticos para diagnóstico de insuficiência cardíaca

Biomarcador	IC improvável (pg/mL)	IC possível (pg/mL)	IC muito provável (pg/mL)
Paciente na emergência			
BNP	< 100	100–400	> 400
NT-proBNP			
< 50 anos	< 300	300–449	≥ 450
50–75 anos	< 300	300–899	≥ 900
> 75 anos	< 300	300–1.799	≥ 1.800
Paciente ambulatorial			
BNP	< 35	-----	-----
NT-proBNP			
< 50 anos	< 125	---	≥ 125
50–75 anos	< 125	125–249	≥ 250
>75 anos	< 125	125–499	≥ 500

BNP: peptídeo natriurético tipo B (do inglês B-type natriuretic peptide); IC: insuficiência cardíaca; NT-proBNP: peptídeo natriurético tipo B N-terminal (do inglês N-terminal pro-B-type natriuretic peptide).

Em pacientes em uso de sacubitril-valsartana, recomenda-se a monitoração através do NT-proBNP, uma vez que o sacubitril inibe a degradação do BNP, podendo, no início do tratamento, aumentar moderadamente seus valores, embora a resposta varie de acordo com a marca do teste utilizado.¹⁰⁴ A utilização de PNs para guiar o tratamento através de um alvo a ser atingido é controversa, com alguns estudos mostrando benefícios e outros não.¹⁰⁵

No entanto, é crucial considerar fatores que podem influenciar os níveis desses biomarcadores. O aumento dos níveis de PN pode ocorrer com idade avançada, insuficiência renal, FA, hipertensão pulmonar e uso de inibidores da neprilisina (sacubitril-valsartana) que afetam o BNP, mas não o NT-proBNP.¹⁰⁴ A redução dos níveis de PN pode ocorrer com a obesidade.¹⁰⁵

Mais recentemente, os PNs têm demonstrado valor prognóstico em pacientes assintomáticos, com fatores de risco para IC, identificando o chamado estresse cardíaco e podendo, inclusive, prever incidência de IC.¹⁰⁶

4.4.2. Outros Biomarcadores

Outros biomarcadores não utilizados de rotina podem agregar informação prognóstica. A dosagem de marcadores de injúria miocárdica, como troponinas T e I – incluindo as de alta sensibilidade – e de marcadores de inflamação e fibrose, como galectina-3 e sST2, podem adicionar informações prognósticas.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ O fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15, do inglês *Growth Differentiation Factor 15*), um marcador de inflamação e estresse oxidativo, também mostrou valor prognóstico.¹¹⁰ No entanto, há carência de estudos mostrando que a utilização desses biomarcadores modifica desfechos. Nesse momento, não há dados que justifiquem a utilização rotineira desses biomarcadores.

A Tabela 4.6 traz as recomendações para emprego da dosagem de PNs no cenário da IC.

5. Prevenção da Insuficiência Cardíaca: Manejo nos Estágios A e B

A IC é hoje compreendida como um contínuo fisiopatológico, e não como um evento isolado. A intervenção precoce é crucial em seus estágios iniciais para modificar a trajetória da doença e melhorar os desfechos a longo prazo.

5.1. Estágio A: Prevenção Primária da IC – Identificação e Manejo dos Fatores de Risco

No Estágio A, o objetivo principal é prevenir o desenvolvimento de doença cardíaca estrutural ou funcional. Isso envolve a identificação e o controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular. Para fatores de risco tradicionais como hipertensão arterial e diabetes mellitus, recomenda-se a consulta às diretrizes específicas de cada condição para um manejo detalhado.

Fatores de Risco e Estratégias de Prevenção:

- Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS): O controle adequado da pressão arterial é a medida mais eficaz para prevenir a IC. A meta deve ser individualizada, mas geralmente busca-se valores inferiores a 130/80 mmHg.
- Diabetes Mellitus (DM): O manejo glicêmico intensivo, especialmente com o uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) e agonistas do receptor de GLP-1 semaglutida (AR-GLP1), agonista do receptor de GLP1 e do GIP, tirzepatida (AR-GLP1/GIP) demonstrou reduzir o risco de hospitalização por IC e eventos cardiovasculares maiores em pacientes com DM tipo 2. Isso ocorre independentemente da presença de doença cardiovascular estabelecida ou IC prévia, pois esses fármacos atuam não apenas no controle glicêmico, mas também por mecanismos diretos cardioprotetores.
- Dislipidemia: O controle dos níveis de colesterol, em particular o LDL-C, por meio de estatinas, é fundamental para a prevenção da doença aterosclerótica e, conseqüentemente, da IC de etiologia isquêmica.

Tabela 4.6 – Recomendações para emprego da dosagem de peptídeos natriuréticos

Recomendação	Força da recomendação	Certeza de evidência
Recomenda-se a dosagem de BNP ou NT-proBNP em pacientes com sintomas sugestivos de IC quando houver dúvida diagnóstica após a avaliação clínica inicial.	FORTE	ALTA
Recomenda-se, em portadores de IC, a dosagem de BNP ou NT-proBNP para a estratificação prognóstica.	FORTE	ALTA
Recomenda-se, em portadores de IC, a realização de medidas seriadas de BNP ou NT-proBNP, em complemento ao exame físico, para reavaliar o prognóstico após instituição do tratamento.	FORTE	MODERADA
Pode-se considerar, em pacientes assintomáticos com fatores de risco para IC, a dosagem de BNP ou NT-proBNP para estratificação de risco.	FRACA	MODERADA

BNP: peptídeo natriurético tipo B (do inglês *B-type natriuretic peptide*); IC: insuficiência cardíaca; NT-proBNP: peptídeo natriurético tipo B N-terminal (do inglês *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*).

- **Obesidade:** A obesidade é um fator de risco independente e um impulsionador central para o desenvolvimento de IC, especialmente a IC com fração de ejeção preservada (ICFEP). A “hipótese da adipocina” postula que o tecido adiposo disfuncional libera adipocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas, levando a alterações miocárdicas, disfunção endotelial, rigidez vascular e hipertensão pulmonar. A perda de peso clinicamente significativa (igual ou superior a 10-15%) pode reverter o remodelamento cardíaco adverso e melhorar a função cardíaca. Fármacos como os AR-GLP1 e os agonistas duplos de GLP-1/GIP, além de promoverem perda de peso, demonstraram reduzir o risco de eventos cardiovasculares e melhorar desfechos em pacientes com obesidade e ICFEP, atuando na fisiopatologia subjacente da doença. A intervenção precoce na obesidade é, portanto, uma estratégia eficaz para a prevenção da IC.¹¹¹
- **Tabagismo:** A cessação do tabagismo é uma das intervenções mais custo-efetivas para reduzir o risco cardiovascular, incluindo a IC.
- **Consumo Excessivo de Álcool:** A abstinência ou a moderação do consumo de álcool é crucial para prevenir a cardiomiopatia alcoólica.
- **Cardiotoxicidade por Quimioterápicos:** Pacientes submetidos a tratamentos oncológicos com agentes cardiotóxicos (por exemplo, antraciclinas, trastuzumabe) requerem monitoramento cardíaco rigoroso e estratégias de cardioproteção. Para detalhes sobre o manejo, recomenda-se a consulta à diretriz brasileira de Cardio-Oncologia.
- **Esteroides Androgênicos Anabolizantes (EAA):** O uso de EAA, mesmo em doses consideradas “moderadas” ou por períodos limitados, está associado a um risco significativo de cardiomiopatia, disfunção ventricular e arritmias. A interrupção do uso é fundamental para a recuperação da função cardíaca, embora danos persistentes possam ocorrer. A conscientização sobre os riscos e a prevenção do uso são essenciais.⁴⁵
- **Doenças Cardíacas Valvares:** O tratamento precoce e adequado de valvopatias (como estenose aórtica, insuficiência mitral) pode prevenir o desenvolvimento de sobrecarga cardíaca e IC.
- **Doença Arterial Coronariana (DAC):** A prevenção e o tratamento da DAC, incluindo revascularização quando indicada, são cruciais para evitar a IC de etiologia isquêmica.

A Tabela 5.1 resume as recomendações para a prevenção da IC no Estágio A:

5.2. Estágio B: Prevenção da Progressão da IC – Manejo em Pacientes Assintomáticos com Doença Estrutural

Este estágio representa um ponto crítico para a intervenção, pois a progressão da doença pode ser modificada com o tratamento adequado. A identificação precoce de disfunção ventricular esquerda (DVE) assintomática, valvopatias significativas ou anormalidades estruturais de diversas etiologias (incluindo genéticas, inflamatórias, isquêmicas e tóxicas, como as induzidas por quimioterápicos ou uso de esteroides anabólico-androgênicos) é fundamental.

Para pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) prévio e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$, a abordagem terapêutica visa reduzir hospitalizações por IC e mortalidade. Nesse grupo, são recomendados Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA), assim como betabloqueadores. Adicionalmente, em pacientes pós-infarto com FEVE $\leq 40\%$ que apresentem sinais de IC ou diabetes, os Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides (ARM), como eplerenona ou espironolactona, são indicados para a mesma finalidade.

Já para pacientes com FEVE reduzida (inferior a 50%) devido a outras etiologias (não-isquêmicas) ou com remodelamento ventricular esquerdo significativo, deve-se considerar o uso de IECA ou BRA, bem como

Tabela 5.1 – Recomendações para prevenção da IC no Estágio A

Recomendação	Força da Recomendação	Certeza da Evidência
Recomenda-se A FAVOR do controle rigoroso da hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia para prevenir o desenvolvimento de doença cardíaca estrutural e funcional	FORTE	ALTA
Recomenda-se A FAVOR do aconselhamento sobre estilo de vida saudável, incluindo dieta balanceada, atividade física regular e cessação do tabagismo, para reduzir o risco de IC	FORTE	ALTA
Em pacientes com DM tipo 2, recomenda-se a FAVOR do uso de iSGLT2, de AR-GLP1 (semaglutida) ou de AR-GLP1/GIP (tirzepatida), para reduzir o risco de hospitalização por IC e eventos cardiovasculares maiores	FORTE	ALTA
Recomenda-se A FAVOR da avaliação e manejo de cardiotoxicidade por quimioterápicos, conforme diretriz brasileira de Cardio-Oncologia	FORTE	MODERADA

betabloqueadores, para prevenir a progressão da doença e o desenvolvimento de sintomas.¹¹²

No caso de pacientes com Doença Valvar Significativa, o tratamento da valvopatia, seja cirúrgico ou percutâneo, deve seguir as diretrizes específicas para essa condição, com o objetivo de prevenir o surgimento ou a progressão da IC.

Para pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Não-Isquêmica (CMNI) assintomática, o tratamento com IECA/BRA e betabloqueadores é recomendado para evitar a progressão da disfunção ventricular e o aparecimento de sintomas.

No contexto brasileiro, a cardiopatia chagásica é uma etiologia relevante neste estágio, caracterizada por alterações eletrocardiográficas (como bloqueio de ramo direito ou hemibloqueio anterior esquerdo) e/ou ecocardiográficas, mesmo na ausência de sintomas de IC. Embora o tratamento antiparasitário seja fundamental em fases agudas e crônicas iniciais, sua eficácia na reversão ou prevenção da progressão da disfunção ventricular em pacientes com cardiopatia chagásica estabelecida (Estágio B ou C) ainda é objeto de debate. Portanto, o foco principal permanece na terapia modificadora de prognóstico da IC, como IECA/BRA e betabloqueadores, para o manejo da disfunção ventricular.¹¹³

A Tabela 5.2 resume as recomendações para a prevenção da IC no Estágio B:

Tabela 5.2 – Recomendações Farmacológicas para Prevenção da IC no Estágio B

Recomendação	Força da Recomendação	Certeza da Evidência
Recomenda-se A FAVOR do uso de IECA ou BRA (se intolerância) em pacientes com FEVE $\leq 40\%$, para redução de hospitalização por IC e morte	FORTE	ALTA
Recomenda-se A FAVOR do uso de Betabloqueador em pacientes com FEVE $< 50\%$, para redução de hospitalização por IC ou morte	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do uso de Eplerenona em pacientes pós-infarto com FEVE $\leq 40\%$ e sinais de IC ou diabetes, para redução de hospitalização por IC e morte	FORTE	MODERADA

6. Insuficiência Cardíaca Crônica

6.1. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

A ICFeR (FEVE $< 50\%$) caracteriza-se por disfunção sistólica do VE com remodelamento progressivo, sustentado por hiperativação neuro-hormonal, inflamação e fibrose miocárdica. Trata-se de entidade clinicamente heterogênea, de alta carga de morbimortalidade, na qual a estratificação fenotípica e a intervenção precoce são determinantes de prognóstico. Este capítulo sintetiza fundamentos fisiopatológicos e a base de evidências que orienta o manejo contemporâneo, com ênfase em terapias modificadoras da doença e na sua implementação rápida, segura e individualizada.

6.1.1. Fisiopatologia e Mecanismos de Progressão da ICFeR

Na ICFeR, a lesão miocárdica, quer seja crônica ou descompensada, reduz a função sistólica, desencadeia inflamação e associa-se à morte celular e substituição progressiva por fibrose, levando ao remodelamento cardíaco com dilatação ventricular. Esse processo gera sobrecarga de volume, congestão pulmonar e, em casos avançados, congestão sistêmica, culminando em queda do débito cardíaco. A redução do débito e da PA compromete a oxigenação tecidual, configurando hipoperfusão, que é interpretada pelo organismo como ameaça à homeostase e desencadeia a hiperativação de sistemas neuro-humorais.

Nesse contexto, o rim atua como respondedor precoce: o subpreenchimento arterial e a redução do volume sanguíneo efetivo estimulam as células justaglomerulares a liberar renina, que converte angiotensinogênio em angiotensina I, posteriormente transformada em angiotensina II pela enzima de conversão da angiotensina (ECA). Essa molécula promove vasoconstrição periférica e estimula a secreção de aldosterona, que aumenta a reabsorção de sódio e água, expandindo o volume intravascular, além de promover fibrose miocárdica e ativação de mecanismos inflamatórios na IC. Embora inicialmente benéfica, a ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) torna-se deletéria, pois agrava a congestão, contribui para a inflamação e induz fibrose miocárdica, perpetuando o remodelamento cardíaco.

Em contrapartida, o estiramento das fibras miocárdicas pela sobrecarga de volume ou pressão estimula a liberação de BNP e NT-proBNP, que atuam como mecanismos compensatórios. Esses hormônios promovem vasodilatação, aumento da diurese e efeitos anti-hipertroóficos e anti-inflamatórios, além de antagonizarem o SRAA e o sistema nervoso simpático, contribuindo, assim, para aliviar os sintomas e atenuar o remodelamento cardíaco. O sacubitril-valsartana potencializa esses efeitos ao inibir a neprilissina, enzima responsável pela degradação precoce dos peptídeos, prolongando sua ação e melhorando sintomas e prognóstico da síndrome.

A hipotensão e a hipoperfusão também ativam o sistema nervoso simpático, por meio de receptores no seio carotídeo e arco aórtico. Essa ativação aumenta o tônus simpático e promove a liberação de catecolaminas, sobretudo

noradrenalina, que inicialmente exerce os efeitos cronotrópico e inotrópico positivos, além de induzir vasoconstrição periférica para manter a perfusão de órgãos vitais. No entanto, a exposição crônica às catecolaminas leva a dessensibilização dos receptores beta-adrenérgicos, perda progressiva da resposta contrátil, maior risco de arritmias, morte celular, hipertrofia e fibrose, resultando em piora da função cardíaca. Nesse cenário, os betabloqueadores (BBs) desempenham um papel fundamental, ao reduzir a ação deletéria sustentada das catecolaminas sobre o miocárdio. Embora possam, inicialmente, diminuir contratilidade e frequência cardíaca (FC), a longo prazo, melhoram a função ventricular, reduzem o remodelamento e aumentam a sobrevida.

A aldosterona desempenha papel central na regulação fisiológica da homeostase de água, sódio e potássio, além de modular processos fisiológicos e patológicos no sistema cardiovascular. O excesso de aldosterona está associado à disfunção endotelial, ativação inflamatória e dano tecidual, o que, na IC, decorre da superativação do SRAA. Esse processo promove sobrecarga hemodinâmica e mecanismos neuro-hormonais persistentes, resultando em remodelamento ventricular patológico caracterizado por hipertrofia ventricular esquerda e fibrose miocárdica. Nesse cenário, a aldosterona exerce efeitos centrais e prejudiciais, contribuindo de forma significativa para a progressão da doença e para o aumento do risco de IC.¹¹⁴

A inibição dos receptores SGLT2, embora ainda não definida, apresenta hipóteses que sugerem possível benefício cardiovascular por meio do aumento da natriurese, ação anti-inflamatória, controle metabólico, redução da ativação simpática, redução do estresse oxidativo e consequente prevenção do remodelamento patológico.^{115,116}

O entendimento desses mecanismos fisiopatológicos é essencial para compreender a evolução da ICFeR, avaliar o prognóstico e guiar terapias específicas e individualizadas, considerando a complexidade das alterações estruturais, celulares, hemodinâmicas e neuro-hormonais que caracterizam a síndrome.

6.1.2. Tratamento da ICFeR

O manejo da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFeR) tem sido transformado por avanços terapêuticos que, de forma robusta, demonstraram a capacidade de modificar o prognóstico da síndrome, reduzir a mortalidade e as hospitalizações, além de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Para otimizar a aplicação dessas evidências e guiar a tomada de decisão clínica, esta Diretriz adota o conceito de Terapia Orientada por Diretrizes, que integra de forma sinérgica o tratamento farmacológico e as intervenções estruturais ou por dispositivos.

Esta abordagem abrangente é composta por três componentes:

1. Terapia Medicamentosa Fundamental (TMF): Este pilar representa a base do tratamento farmacológico da ICFeR, englobando as classes de fármacos cuja eficácia na redução da mortalidade e na modificação da história natural da doença é inquestionável e

comprovada por evidências robustas. Conforme detalhado neste capítulo, a TMF inclui os inibidores do sistema renina-angiotensina (IECA, BRA II ou INRA), os betabloqueadores (BBs), os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARMs) e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2). Estas são as terapias essenciais de bloqueio neuro-hormonal e metabólico, indicadas para todos os pacientes elegíveis com ICFeR, visando o impacto direto no prognóstico;

2. Terapia Medicamentosa Adicional (TMA): Compreende as opções terapêuticas complementares, indicadas de forma personalizada para a melhora de sintomas, redução de hospitalizações e controle de fenótipos específicos, quando a TMF já está otimizada. A escolha da TMA é guiada pela evolução clínica, comorbidades associadas e trajetória laboratorial do paciente.
3. Terapia invasiva Orientada por Diretrizes (TIOD): Engloba as intervenções estruturais e o implante de dispositivos, que oferecem suporte mecânico, resincronização ou correção de valvopatias. A TIOD é indicada conforme critérios específicos de gravidade e persistência de sintomas, após a otimização da TMF e TMA;

A integração desses conceitos é sintetizada na equação estratégica do manejo clínico, conforme ilustrado na Figura 6.1.

Esta sistematização visa facilitar a aplicação das recomendações, reforçando que o sucesso do tratamento da ICFeR depende da implementação cronologicamente correta e da busca pela otimização das doses e intervenções em todas as frentes. Ao adotar a TOD, asseguramos que o paciente receba o tratamento correto, na etapa adequada de sua jornada terapêutica, alinhando as melhores evidências científicas às suas necessidades individuais e, crucialmente, impactando positivamente sua sobrevida.

6.1.3 Terapia Medicamentosa Fundamental

6.1.3.1. Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) demonstraram benefícios consistentes no tratamento da ICFeR, reduzindo morbidade, mortalidade, hospitalizações e melhorando a qualidade de vida, com evidências robustas tanto em pacientes sintomáticos quanto assintomáticos e em diferentes etiologias. No estudo CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*), o enalapril reduziu de forma significativa a mortalidade em pacientes com IC grave (NYHA IV).¹¹⁷ Os ensaios SOLVD-Treatment e SOLVD-Prevention (SOLVD: *Studies of Left Ventricular Dysfunction*) confirmaram que o enalapril reduziu a mortalidade e hospitalizações em pacientes sintomáticos, além de retardar o aparecimento de sintomas em portadores assintomáticos de disfunção ventricular esquerda.^{118,119} O SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*) demonstrou que o captopril reduziu mortalidade e preveniu a progressão para IC em pacientes com disfunção ventricular após infarto do miocárdio.¹²⁰ O AIRE (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*), posteriormente confirmado pelo seguimento do AIREX (AIRE

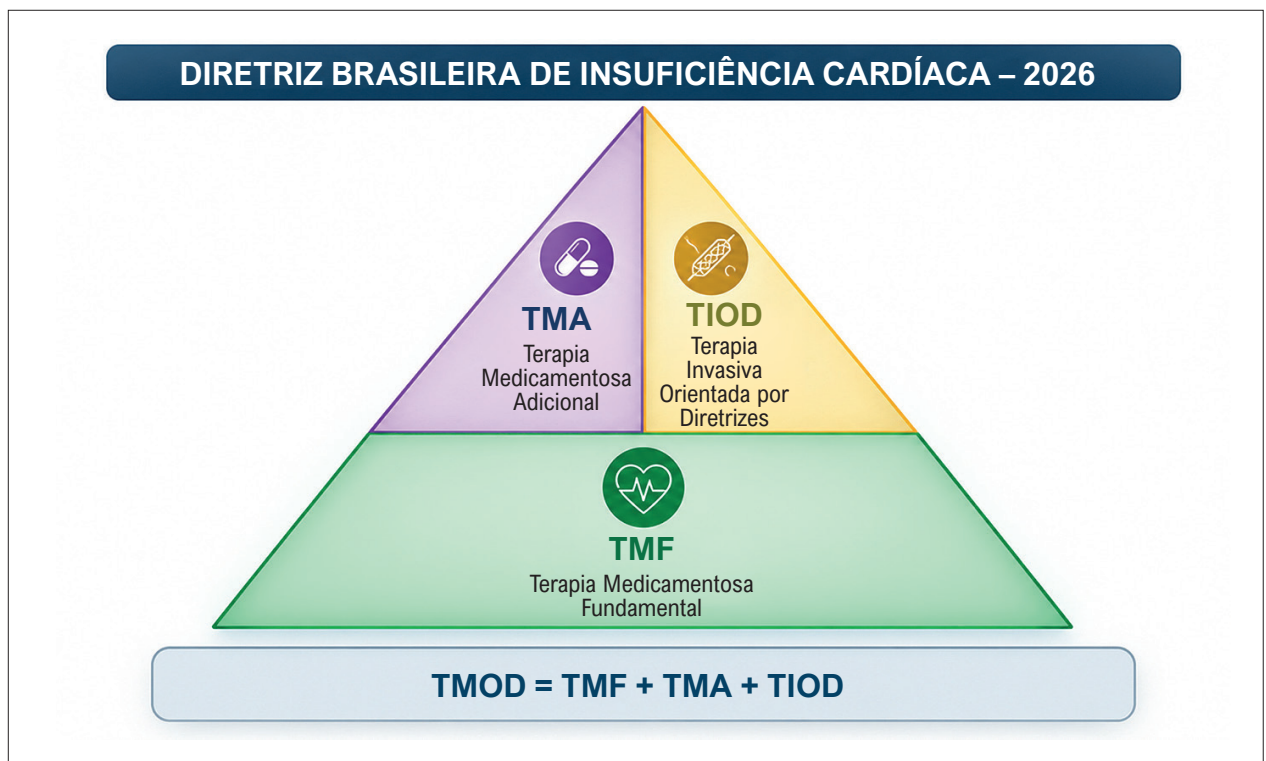


Figura 6.1 – Estrutura da Terapia Orientada por Diretrizes (TOD) no manejo da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER).

Extension), evidenciou que o ramipril reduziu a mortalidade em pacientes pós- infarto agudo do miocárdio (IAM) com sinais clínicos de IC, com benefício sustentado em longo prazo.¹²¹ Esses estudos fundamentaram a indicação dos IECA como terapia de primeira linha na ICFeR.

Nos casos de intolerância aos IECAs, seja por tosse persistente ou angioedema, os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) permanecem como uma alternativa eficaz e segura, conforme evidenciado nos estudos ELITE II (*Evaluation of Losartan in the Elderly Evaluation II*) e CHARM-Alternative (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in*

Mortality and Morbidity).^{122,123} Entretanto, sempre que possível, deve-se priorizar a substituição por um inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina (INRA), dada a sua maior eficácia em reduzir mortalidade e hospitalizações por IC.

A Tabela 6.1 traz as recomendações para emprego do IECA em pacientes com ICFeR.

Considerações Práticas:

- A intolerância aos IECAs é definida como a presença de tosse persistente e debilitante (aproximadamente 10 a 20% dos casos) ou a ocorrência de angioedema

Tabela 6.1 – Recomendações para emprego dos inibidores da enzima conversora da angiotensina

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com disfunção sistólica de ventrículo esquerdo assintomática, recomenda-se A FAVOR do emprego de IECA para redução da progressão para insuficiência cardíaca sintomática.	FORTE	ALTA
Para pacientes com ICFeR sintomática, recomenda-se A FAVOR do uso de IECA, BRA ou INRA (em intolerantes ao IECA) para a melhora de sintomas e para a redução de hospitalizações e mortalidade.	FORTE	ALTA
Para pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca descompensada, recomenda-se A FAVOR do uso de IECA para a redução da mortalidade por todas as causas e de rehospitalizações.	FORTE	MODERADA

BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina.

(incomum; < 1%). A taxa de outros efeitos adversos, como hipotensão, hipercalemia ou disfunção renal, é semelhante entre IECAs e BRAs. Nos casos de hipercalemia persistente e recorrente e/ou perda de função renal com IECAs, outra terapia vasodilatadora alternativa deve ser considerada (em geral, associação de nitrato e hidralazina).¹¹⁷

- Pelo risco de piora da função renal, hipercalemia e hipotensão arterial, os IECAs devem ser introduzidos em doses baixas (especialmente nos pacientes com PA limítrofe) e titulação progressiva, até atingir as doses-alvo, que garantem os benefícios documentados nos grandes estudos clínicos multicêntricos.
- Aceita-se aumento de até 30% da creatinina basal ou valor absoluto de até 3 mg/dL, ou *clearance* da creatinina estimado > 25 mL/min/m², sem necessitar reduzir a dose dos fármacos (IECA ou BRA). Nesses casos, é recomendável estreita vigilância da função renal e dos níveis de potássio. Se o potássio ultrapassar os valores de 5,5 mEq/L, aumento de creatinina > 100%, ou a creatinina ultrapassar os valores de 3,5 mg/dL, ou *clearance* estiver < 20 mL/min/m², deve ser considerada a suspensão do IECA.¹²⁴

6.1.3.2 Betabloqueadores

Os BBs reduzem de forma consistente a mortalidade e as hospitalizações em ICFer e melhoram sintomas em pacientes NYHA II–IV, com evidência robusta para bisoprolol, succinato de metoprolol de liberação controlada/prolongada (CR/XL, do inglês *controlled release/extended release*) e carvedilol.

No CIBIS-II (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*), o bisoprolol reduziu a mortalidade total (razão de risco [HR, do inglês *hazard ratio*] 0,66; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,54–0,81), com redução de 45% nas mortes súbitas em relação ao placebo; o estudo foi interrompido precocemente pelo benefício observado.¹²⁵ No MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure*), o metoprolol CR/XL reduziu a mortalidade total (risco relativo [RR, do inglês *relative risk*] 0,66), diminuiu em 41% a morte súbita e em 38% a mortalidade cardiovascular, além de reduzir as hospitalizações por IC.¹²⁶ No COPENICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial*), o carvedilol em IC grave reduziu o risco de morte em cerca de 35% e diminuiu os desfechos

combinados de morte ou hospitalização cardiovascular (27%) e de morte ou hospitalização por IC (31%).¹²⁷ Em comparação direta, o COMET (*Carvedilol Or Metoprolol European Trial*) mostrou menor mortalidade com carvedilol versus metoprolol tartarato (34% vs. 40%; HR 0,83; IC95% 0,74–0,93), embora esse resultado possa não se aplicar ao metoprolol succinato, por diferenças de formulação e dose.¹²⁸ Em idosos (≥ 70 anos) com amplo espectro de fração de ejeção, o SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure*) demonstrou que o nebivolol reduziu o desfecho primário composto de mortalidade total e hospitalização cardiovascular (HR 0,86; IC95% 0,74–0,99), sem redução isolada de mortalidade total.¹²⁹

O benefício clínico dos BBs não é imediato: o remodelamento reverso, com aumento da fração de ejeção e melhora sintomática, geralmente ocorre apenas após semanas ou meses de tratamento. Por esse motivo, a introdução deve ser feita com doses iniciais baixas e progressão gradual, acompanhada de monitorização para sinais de bradicardia ou de piora da congestão. Se houver agravamento dos sintomas nessa fase, deve-se otimizar diuréticos e vasodilatadores antes de se considerar a redução ou suspensão da dose. Em uma metanálise de mais de 10.000 pacientes, os BBs preveniram 3,8 mortes e foram associados a quatro hospitalizações a menos por 100 pacientes no primeiro ano de tratamento.¹³⁰

Corroborando esses achados em vida real, o registro PINNACLE (75.674 pacientes ≥ 65 anos) confirmou redução do risco de hospitalização ou morte (HR 0,83; IC95% 0,80–0,86) e de hospitalização por IC (HR 0,78; IC95% 0,74–0,83) com uso de BB.^{131,132}

Especificamente na faixa de FEVE 41–49%, esse benefício parece depender do ritmo de base: Cleland et al.¹³³ observaram redução de mortalidade cardiovascular com BB em ritmo sinusal (HR 0,48; IC95% 0,24–0,97; *p* = 0,040), mas não em fibrilação atrial (HR 0,86; IC95% 0,36–2,03; *p* = 0,73).¹³⁴

Em todas as combinações farmacológicas testadas em ICFer, a presença de um BB esteve associada às maiores reduções de morte por todas as causas, morte cardiovascular (incluindo morte súbita) e hospitalizações por IC, confirmando seu papel central no tratamento.¹³⁵

A Tabela 6.2 traz as recomendações para uso dos BBs em pacientes com ICFer.

Tabela 6.2 – Recomendações para emprego dos betabloqueadores

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida sintomática, recomenda-se A FAVOR do uso de bisoprolol, carvedilol ou succinato de metoprolol para reduzir a morbidade e mortalidade.	FORTE	ALTA
Para pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomática após infarto do miocárdio, recomenda-se A FAVOR do uso de betabloqueadores para reduzir mortalidade e prevenir o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.	FORTE	ALTA

Considerações práticas:

- Os pacientes em classes funcionais mais avançadas devem ser reavaliados com visitas mais frequentes quando os BB são iniciados, pelo risco de piora de sintomas.
- Os pacientes com pneumopatia – e mesmo os asmáticos (não estando em crise) – podem ser tratados com BB, dando-se preferência para aqueles com maior seletividade β_1 (como bisoprolol e succinato de metoprolol a depender da dose).
- Na presença de bloqueios atrioventriculares ou bradicardia acentuada sintomática, deve-se, primeiramente, reduzir ou suspender outros fármacos bradicardizantes que atuem no nodo atrioventricular, como digoxina e amiodarona.
- A retirada abrupta da terapia com BB pode levar à deterioração clínica e deve ser evitada, a menos que seja indicada como choque cardiogênico (CC), hipotensão ou bradicardia persistentes e sintomáticas. Em pacientes com hipotensão e assintomáticos, não há necessidade no ajuste nas doses. Na presença de tontura, vertigem ou confusão e hipotensão, reconsidere a necessidade de nitratos e outros vasodilatadores e reduza/pare esses medicamentos, se possível. Se persistir o problema, considere espaçar os horários entre os medicamentos ou a ajuda de especialista.

6.1.3.3. Antagonistas Esteroidais dos Receptores de Mineralocorticoides

A inibição da aldosterona traz benefícios adicionais ao bloqueio do SRAA, contribuindo para melhora da classe funcional, prevenção de remodelamento adverso e redução do risco de morte súbita.

ECRs com antagonistas esteroidais do receptor mineralocorticoide (eARM) – espironolactona e eplerenona – demonstraram eficácia robusta em pacientes com ICFe de diferentes etiologias e gravidade clínica. O RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) (1999) foi o primeiro grande estudo a evidenciar benefícios da espironolactona em pacientes NYHA III–IV, mostrando redução de 30% na mortalidade total, 36% na morte súbita e 35% nas hospitalizações por IC.¹³⁶ Posteriormente, o EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) (2011) expandiu a indicação para pacientes com sintomas mais leves (NYHA II), mostrando redução de

24% na mortalidade geral e 37% no desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC.¹³⁷

Em análise *post hoc* do TOPCAT, no subgrupo de 520 pacientes com FEVE 44–49%, observou-se tendência à redução do desfecho composto de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou morte súbita ressuscitada com espironolactona (HR 0,72; IC95% 0,50–1,05), notadamente entre os pacientes recrutados nas Américas.¹³⁸

Recomenda-se a utilização de eARM em pacientes sintomáticos com ICFe (NYHA II–IV), desde que excluídos aqueles com taxa de filtração glomerular ≤ 30 mL/min/1,73 m² ou potássio sérico $\geq 5,5$ mEq/L. Atenção especial deve ser dada ao uso concomitante com outros fármacos que elevem potássio, bem como em situações de desidratação.

Há diferenças farmacológicas entre os eARM: a espironolactona, por ser menos seletiva, pode causar ginecomastia dolorosa e disfunção erétil em homens e sangramento vaginal em mulheres, enquanto a eplerenona, mais seletiva, tem menor taxa de efeitos hormonais adversos, mas ambas compartilham o risco de hipercalemia. A dose inicial usual é de 25 mg/dia, com titulação para 50 mg/dia quando tolerado. Pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) entre 31–49 mL/min/1,73 m² podem receber dose reduzida de 12,5 mg/dia. Recomenda-se monitorização frequente da função renal e do potássio sérico nas primeiras semanas após o início e durante todo o acompanhamento.

Diferentemente do observado para os eARM, a evidência disponível para os antagonistas não esteroidais dos receptores de mineralocorticoides (neARM) na faixa de FEVE $\leq 49\%$ deriva do FINEARTS-HF, ensaio conduzido em população com FEVE $\geq 40\%$ e perfil de terapia de base distinto da ICFe clássica. Embora os resultados sugiram benefício consistente da finerenona também na faixa inferior desse espectro (FEVE $< 50\%$: razão de taxas 0,84; IC95% 0,68–1,03),¹³⁹ a extrapolação desse achado para a população de ICFe ainda deve ser feita com cautela, aguardando-se estudos específicos que confirmem esse benefício em pacientes já otimizados sob os pilares terapêuticos atuais, bem como maior clareza sobre o papel do fármaco ao longo do espectro fenotípico da doença.

Vale ressaltar que, até o momento, não há estudos que demonstrem benefícios dos antagonistas não esteroidais dos receptores de mineralocorticoides (neARM), como a finerenona, em pacientes com ICFe.

A Tabela 6.3 traz as recomendações para uso dos eARM em pacientes com ICFe.

Tabela 6.3 – Recomendações para uso dos antagonistas dos receptores mineralocorticoides em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes sintomáticos com ICFe, recomenda-se A FAVOR do uso de espironolactona ou eplerenona para reduzir mortalidade e morbidade.	FORTE	ALTA
Para pacientes com taxa de filtração glomerular menor ou igual a 30 mL/min/1,73 m ² ou potássio sérico maior ou igual a 5,5 mEq/L, recomenda-se CONTRA o início de uso de espironolactona ou eplerenona.	FORTE	ALTA

ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Considerações práticas:

- A dose inicial recomendada do medicamento padrão desta classe para ICFeR, a espironolactona, é de 25 mg 1x ao dia. A dose pode ser ajustada para 50 mg 1x/dia, caso o paciente persista com sintomas e a função renal e o nível sérico de potássio permitam a escalada da dose;
- A função renal e o potássio devem ser monitorados cuidadosamente. Caso haja elevação do potássio sérico, a dose pode ser reduzida para 12,5 mg 1x ao dia, ou mesmo para 12,5 mg em dias alternados, sendo esta a menor dose recomendada utilizada no estudo RALES;
- Nos pacientes exibindo efeitos esteroidais, como ginecomastia dolorosa que impede a continuidade do uso de espironolactona, a eplerenona pode ser usada em substituição, em doses equivalentes.

6.1.3.4. Inibidor da Neprilisina e do Receptor de Angiotensina

Sacubitril-valsartana (INRA) combina um BRA (valsartana) e um inibidor da neprilisina (sacubitril). Esse medicamento promove vasodilatação, natriurese e diurese, aumento da TFG e do fluxo sanguíneo renal, inibição da liberação de renina e aldosterona, redução da atividade simpática e efeitos anti-hipertroóficos e antifibróticos, todos relevantes no tratamento da ICFeR.

O estudo PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) avaliou pacientes ambulatoriais com ICFeR crônica sintomática (FEVE $\leq$ 40%, NT-proBNP elevado, *clearance* $\geq$ 30 mL/min/1,73 m²) em terapia otimizada incluindo IECA. Nesses pacientes, sacubitril-valsartana em dose máxima foi superior ao enalapril na redução de mortalidade cardiovascular (HR 0,80; IC95% 0,71–0,89), hospitalizações por IC (HR 0,79; IC95% 0,71–0,89) e mortalidade por todas as causas (HR 0,84; IC95% 0,76–0,93). Também reduziu morte súbita e apresentou melhor perfil de segurança renal.¹⁴⁰ A partir desses resultados, o uso de INRA em substituição ao IECA passou a ser recomendado para pacientes com ICFeR que persistem sintomático apesar das doses máximas toleradas de BB, antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) e IECA/BRA. Devemos, contudo, levar em conta algumas limitações do estudo: a fase de *run-in* prévia à randomização, que excluiu pacientes intolerantes às medicações; a dose de enalapril inferior à considerada plena em parte dos centros; a baixa inclusão de pacientes negros e de indivíduos com IC mais avançada (NYHA IV) ou instabilidade recente. Essas restrições limitam a generalização dos resultados a populações mais graves ou com menor tolerância terapêutica, motivo pelo qual, apesar da recomendação ser forte, a certeza da evidência deve ser considerada moderada.

Análise combinada dos estudos PARAGON-HF e PARADIGM-HF sugeriu que o sacubitril-valsartana está associado à redução do desfecho composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular em pacientes com FEVE entre 41 e 49%, com efeito mais pronunciado entre mulheres.¹⁴¹ Corroborando esse achado, metanálise combinando os estudos PARAMOUNT-HF e PARAGON-HF demonstrou, especificamente nessa população com FEVE 41–49%, redução

do risco desse mesmo desfecho combinado com sacubitril-valsartana em comparação à valsartana isolada (HR 0,65; IC95% 0,45–0,92).¹⁴²

Em pacientes hospitalizados por CD, o início precoce do INRA após estabilização clínica mostrou-se seguro em estudos dedicados a essa fase da doença. O PIONEER-HF (*Comparison of Sacubitril–Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute Heart Failure Episode*) multicêntrico nos EUA com seguimento de 8 semanas, demonstrou que a introdução do sacubitril-valsartana durante a internação em pacientes internados em perfil B resultou em maior redução do desfecho primário do NT-proBNP em 8 semanas, sem aumento ou redução de eventos adversos em comparação ao enalapril.¹⁴³ Já o TRANSITION, estudo aberto prospectivo multicêntrico, avaliou pacientes estabilizados após descompensação recente com PA $\geq$ 110 mmHg, comparando introdução de sacubitril-valsartana antes ou após alta hospitalar, mostrando que a maioria conseguiu atingir doses-alvo em 10 semanas, com perfil de segurança adequado, não havendo diferenças entre os grupos.¹⁴⁴ Essas evidências sugerem a possibilidade de introdução precoce do INRA ainda durante a hospitalização.

Além dos desfechos clínicos, há evidências de impacto favorável sobre biomarcadores e remodelamento reverso ventricular. O estudo exploratório PROVE-HF, prospectivo aberto com grupo único com sacubitril-valsartana, multicêntrico no EUA, demonstrou redução precoce e sustentada de NT-proBNP (cerca de 37% já em 14 dias), associada a melhora funcional (NYHA, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]) que apresentou correlação fraca, porém significativa, com as melhorias nos marcadores de volume e função cardíaca aos 12 meses.¹⁴⁵

Estudos subsequentes, como LIFE (*LCZ696 In Hospitalized Advanced Heart Failure*) e PARADISE-MI (*Prospective ARNI vs. ACEI Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After Myocardial Infarction*), não demonstraram benefício inequívoco do INRA em cenários de IC avançada ou pós-IAM, sugerindo limitação do benefício em populações mais graves ou instáveis.

A Tabela 6.4 traz as recomendações para o emprego de sacubitril-valsartana em pacientes com ICFeR.

Considerações Práticas:

- Ao considerar o início de sacubitril-valsartana, é mandatório um período de suspensão de 36 horas após a última dose de um IECA, devido ao risco de angioedema; essa precaução não é necessária ao trocar a partir de um BRA. O fármaco é contraindicado em pacientes com histórico de angioedema (relacionado a IECA/BRA ou hereditário/idiopático). Deve-se iniciar em pacientes estáveis com pressão arterial sistólica (PAS) $\geq$ 100 mmHg, TFG $\geq$ 30 mL/min/1,73 m² e K⁺ $<$ 5,2 mEq/L com doses de 50 ou 100 mg duas vezes por dia, dependendo do contexto clínico, titulando conforme tolerabilidade, até a dose-alvo de 200 mg duas vezes ao dia. Monitorar a PA, a função renal e o potássio é essencial no início, após cada titulação e periodicamente. Considere ajustes de diuréticos em euvolêmicos para evitar hipotensão (Tabela 6.4).

Tabela 6.4 – Recomendações para uso do sacubitril-valsartana em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes ambulatoriais com ICFe sintomática, apesar de terapia medicamentosa guiada por diretrizes otimizada, recomenda-se A FAVOR da substituição de IECA ou BRA por INRA para reduzir mortalidade cardiovascular, hospitalizações por insuficiência cardíaca e sintomas.	FORTE	MODERADA
Para pacientes hospitalizados por piora da ICFe crônica já em tratamento prévio otimizado, recomenda-se A FAVOR da substituição de IECA ou BRA por INRA após estabilização hemodinâmica (PA sistólica > 100 mmHg) e antes da alta, visando reduzir rehospitalizações, melhorar biomarcadores e alcançar precocemente a dose-alvo	FORTE	MODERADA
Para pacientes sintomáticos com ICFe recém-diagnosticada e sem uso prévio de IECA, recomenda-se A FAVOR do início de bloqueio do SRAA com INRA, visando antecipar e potencializar benefícios clínicos e reduzir a morbimortalidade.	FRACA	BAIXA

BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina; ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprilina e do receptor de angiotensina; PA: pressão arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

6.1.3.5. Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose tipo 2

Evidências com relação a redução e hospitalização e redução de mortalidade total sugerem o uso dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) no tratamento da IC, consolidando essa classe como uma das mais importantes na redução de eventos na IC.

O ensaio clínico DAPA-HF (*Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*) randomizou 4.744 pacientes com IC e FEVE $\leq$ 40%, BNP elevado ou internação prévia, para dapagliflozina ou placebo. O desfecho composto por piora da IC ou morte cardiovascular ocorreu em 16,3% no grupo dapagliflozina e em 21,2% no grupo placebo (HR 0,74; IC95% 0,65–0,85; $p < 0,001$).¹⁴⁶ Entretanto, a análise do efeito na mortalidade total teve resultado limítrofe.

No EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*), com 3.730 pacientes com FEVE $\leq$ 40% com hormônios natriuréticos elevados ou internação prévia, o desfecho de morte cardiovascular ou hospitalização por IC ocorreu em 19,4% no grupo empagliflozina e em 24,7% no grupo placebo (HR 0,75; IC95% 0,65–0,86; $p < 0,001$).¹⁴⁷ Em ambos, o benefício foi consistente independentemente da presença de diabetes melito 2 (DM2) e na vigência de terapia padrão otimizada. Não houve redução da mortalidade total, e o resultado no desfecho combinado foi às custas de redução de hospitalização.

O estudo EMPULSE (*Empagliflozin in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized*) avaliou o início da empagliflozina durante a hospitalização por ICA, após estabilização clínica em um número limitado de pacientes ($n = 530$), incluindo pacientes com FEVE $\leq$ 40% e $> 40\%$. A introdução da droga em torno de 3 dias após a admissão hospitalar resultou em benefício clínico hierárquico em 90 dias (*win ratio* 1,36; IC95% 1,09–1,68; $p = 0,0054$), incluindo reduções de morte por todas as causas, eventos

de IC e, principalmente, melhora da qualidade de vida, sem aumento de eventos adversos graves.¹⁴⁸ Esses dados apoiam a viabilidade e segurança da introdução hospitalar precoce de iSGLT2.

Uma metanálise combinando DAPA-HF e EMPEROR-Reduced ($n = 8.474$) mostrou reduções de 13% na mortalidade por todas as causas (HR 0,87; IC95% 0,77–0,98), 14% na mortalidade cardiovascular (HR 0,86; IC95% 0,76–0,98), 26% em morte cardiovascular ou 1ª hospitalização por IC (HR 0,74; IC95% 0,68–0,82) e 25% no composto de hospitalizações recorrentes por IC ou morte cardiovascular (HR 0,75; IC95% 0,68–0,84).²⁹ As curvas de evento se separam nas primeiras semanas, reforçando o benefício precoce. Entretanto, existem diferenças entre as populações incluídas nos dois estudos. Além da eficácia clínica, os iSGLT2 apresentam benefícios renais relevantes em ICFe, com menor declínio anual da TFG, redução de hiperpotassemia e redução de desfechos renais sérios, sem modificação pelo status de DM2.¹⁴⁹

Estendendo-se à faixa de FEVE 41–49%, os dados de iSGLT2 provêm dos mesmos ensaios desenhados para ICFe (EMPEROR-Preserved, DELIVER e SOLOIST-WHF), nos quais essa população foi incluída como subgrupo pré-especificado.^{150–152} Metanálise reunindo todos os ensaios de desfechos cardiovasculares com iSGLT2 demonstrou, nesse subgrupo, redução de 20% no desfecho composto de morte cardiovascular ou piora da IC ($p < 0,001$), às custas de uma redução de 26% nos eventos de piora da IC, novamente sem redução significativa de mortalidade cardiovascular — padrão distinto do observado na ICFe clássica (FEVE $\leq$ 40%), em que a metanálise DAPA-HF/EMPEROR-Reduced já demonstra redução de mortalidade total e cardiovascular.¹⁵³

No estudo SOLOIST-WHF (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure*),¹⁵⁴ pacientes diabéticos admitidos por piora da IC apresentaram redução significativa do desfecho primário composto de morte cardiovascular, hospitalizações

e visitas urgentes por IC quando tratados com sotagliflozina em comparação ao placebo (HR 0,67; IC95% 0,52–0,85; $p < 0,001$). Ademais, uma análise de seguimento *post hoc* demonstrou redução de tais desfechos entre 30 e 90 dias após a alta hospitalar.¹⁵⁰ No estudo SCORED (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*), conduzido entre pacientes com DM2, doença renal crônica (DRC) e risco cardiovascular adicional, a sotagliflozina reduziu significativamente o desfecho primário composto por mortes cardiovasculares, hospitalizações e visitas urgentes por IC em comparação ao placebo (HR 0,74; IC95% 0,63–0,88; $p < 0,001$).¹⁵⁵ Até o momento da publicação desta diretriz, a sotagliflozina não se encontrava disponível para uso no Brasil.

A Tabela 6.5 traz as recomendações para emprego dos iSGLT2 em pacientes com ICFeR.

Considerações Práticas:

- A dose usual de dapagliflozina é de 10 mg uma vez ao dia, e a de empagliflozina também 10 mg uma vez ao dia, sem necessidade de titulação específica para IC. Esses fármacos podem ser iniciados mesmo em pacientes com função renal reduzida e pacientes com TFG ≥ 20 mL/min/1,73 m². É comum ocorrer uma queda transitória inicial da TFG após o início do tratamento, que geralmente é discreta e autolimitada; a longo prazo, contudo, os iSGLT2 reduzem o declínio da função renal e diminuem eventos renais sérios.¹⁵⁶ O tratamento pode ser mantido mesmo se a TFG cair abaixo do valor de início, desde que não surjam efeitos adversos relevantes. O principal efeito adverso associado ao uso dessa classe são as infecções geniturinárias, em geral, candidíase genital ou infecções do trato urinário leves; deve-se orientar o paciente quanto à higiene adequada, ao reconhecimento precoce dos sintomas e à busca imediata de tratamento. Os iSGLT2 podem ser introduzidos em conjunto com os demais pilares da terapêutica da ICFeR, inclusive precocemente após estabilização clínica (Tabela 6.5).

6.1.4. Terapia Medicamentosa Adicional da ICFeR

6.1.4.1. Diuréticos

A utilização de diuréticos na ICFeR precede a era da medicina baseada em evidências, e o seu impacto sobre a morbidade e mortalidade não está bem estabelecido. Dessa forma, não devem ser utilizados como monoterapia ambulatorial. O alívio das congestões venosa e pulmonar leva a melhora clínica significativa. A congestão também está relacionada à gênese das disfunções renal e hepática. Portanto, o controle da congestão implica em melhora da qualidade de vida e da síndrome cardiorrenal.

Apesar de não termos fortes evidências específicas para o benefício dos diuréticos na IC, tal prática está fundamentada pelo racional fisiopatológico e pela constatação clínica de melhora e está respaldada por seu uso em praticamente todos os trabalhos controlados que testaram os demais fármacos atualmente utilizados no tratamento da ICFeR. A utilização de diuréticos depende da intensidade da congestão e da resposta clínica dos pacientes. Recomenda-se utilizar a mínima dose necessária para manter o paciente euvolêmico.

O estudo ReBic-1 (Rede Brasileira de Estudos em Insuficiência Cardíaca-1), conduzido no Brasil, randomizou pacientes com ICFeR crônica estáveis em uso de diurético para manutenção da dose vs. retirada. Após 90 dias, não houve diferença significativa na taxa de reintrodução do diurético, mortalidade ou hospitalização, demonstrando que, em pacientes estáveis e sem sinais de congestão, a retirada pode ser segura e deve ser considerada.¹⁵⁷

Os diuréticos de alça têm primazia sobre os tiazídicos pela maior efetividade e intensidade na descongestão. Deve-se considerar que fármacos utilizados no tratamento da ICFeR, como IECA, BRA, ARM, INRA e iSGLT2, têm algum efeito diurético. Pacientes com resistência aos diuréticos de alça poderão se beneficiar da associação sinérgica entre o diurético de alça e um tiazídico.

No ambiente ambulatorial, em pacientes que permanecem congestionados apesar de doses adequadas de diurético de alça,

Tabela 6.5 – Recomendações para uso dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com ICFeR sintomática, independentemente da presença de diabetes, recomenda-se A FAVOR do uso de iSGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) para reduzir risco do desfecho composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular.	FORTE	ALTA
Para pacientes com ICFeR sintomática recém-diagnosticada e sem uso prévio de TMGD, recomenda-se A FAVOR do início de iSGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) para antecipar e potencializar benefícios clínicos e reduzir a elevada morbimortalidade da doença.	FRACA	BAIXA
Para pacientes com ICFeR já em uso de TMGD e hospitalizados por piora da insuficiência cardíaca, recomenda-se A FAVOR do início de iSGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) após estabilização clínica para reduzir desfechos clínicos e melhorar sintomas.	FORTE	MODERADA

ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; TMGD: terapia medicamentosa guiada por diretrizes

pode-se recorrer à combinação com diuréticos de outras classes, como os tiazídicos (por exemplo: hidroclorotiazida ou clortalidona), para obter bloqueio sequencial do néfron e potencializar a natriurese. Ensaios clínicos em cenário ambulatorial, como o DEA-HF (*Diuresis Efficacy in Ambulatory Congested Heart Failure Patients*), mostraram maior diurese e natriurese quando se associou diurético tiazídico ao de alça, mas também evidenciaram aumento no risco de disfunção renal. Dessa forma, o uso combinado de diuréticos deve ser restrito a casos refratários, com acompanhamento laboratorial próximo, especialmente de função renal e eletrólitos, já que o risco de hipocalemia, hiponatremia e injúria renal aguda é significativo.¹⁵⁸

Adicionalmente, uma metanálise recente avaliou o uso de tiazídicos como adjunto ao diurético de alça em pacientes com IC refratária. Os resultados mostraram melhora significativa da descongestão, mas às custas de maior risco de distúrbios hidroeletrólitos e deterioração da função renal, reforçando a necessidade de cautela e monitorização rigorosa nesses casos.¹⁵⁹

A Tabela 6.6 traz as recomendações para uso de diuréticos na ICFeR.

6.1.4.2. Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II Tipo 1

Os BRA II são indicados principalmente para pacientes com intolerância aos IECA, por tosse persistente ou angioedema, ou sem acesso ao sacubitril-valsartana.

O ELITE II (2000) comparou losartana e captopril em 3.152 pacientes com IC (NYHA II–IV) e FEVE $\leq 40\%$ e não demonstrou superioridade da losartana: mortalidade por todas as causas foi semelhante (11,7% vs. 10,4%; HR 1,13; IC95% 0,95–1,35; $p = 0,16$). A losartana mostrou-se mais bem tolerada, mas não reduziu mortalidade global em relação ao IECA.¹²² A não inferioridade da losartana não foi testada.

No Val-HeFT (*Valsartan Heart Failure Trial*), 5.010 pacientes NYHA II–IV foram randomizados para valsartana 160 mg 2x/dia ou placebo, e a mortalidade foi semelhante entre os grupos, mas o desfecho combinado de mortalidade e morbidade foi menor com valsartana (HR 0,87; IC95% 0,79–0,96; $p = 0,009$), devido, sobretudo, à redução nas hospitalizações por IC.¹⁶⁰ Em análise *post hoc*, o benefício

foi mais consistente em pacientes que não utilizavam IECA, enquanto a combinação IECA + BRA + BB não mostrou vantagem e levantou preocupações de segurança.

O CHARM-Alternative avaliou candesartana (até 32 mg) em 2.028 pacientes intolerantes a IECA (FEVE $\leq 40\%$). Houve redução significativa no desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (33% vs. 40%; RR 0,70; IC95% 0,60–0,81; $p < 0,0001$) em comparação ao placebo. Contudo, não houve redução inequívoca na mortalidade por todas as causas, reforçando o papel do BRA como substituto do IECA quando este não é tolerado.¹²³

Em subanálise do programa CHARM, os 1.322 pacientes com FEVE 41–49% apresentaram redução de hospitalizações por IC com magnitude semelhante à observada na ICFeR clássica (razão de taxas de incidência 0,48 [IC95% 0,33–0,70; $p < 0,001$] vs. 0,68 [IC95% 0,58–0,80; $p < 0,001$], respectivamente).¹⁶¹

O estudo HEAAL (*Heart failure Endpoint evaluation of the Angiotensin II Antagonist Losartan*) comparou losartana 150 mg vs. 50 mg em 3.846 pacientes intolerantes a IECA. A dose de 150 mg reduziu o composto de morte por todas as causas ou hospitalização por IC (43% vs. 46%; HR 0,90; IC95% 0,82–0,99; $p = 0,027$), efeito impulsionado principalmente pela redução nas hospitalizações, sem impacto isolado na mortalidade global.¹⁶²

Considerações finais: os BRAs não demonstraram superioridade em relação aos IECAs, tampouco reduziram mortalidade por todas as causas de forma consistente, mas se mostraram não inferiores em grandes ensaios clínicos. Seu benefício clínico concentra-se principalmente na redução de hospitalizações por IC, sobretudo em pacientes intolerantes aos IECAs, ou sem acesso ao sacubitril-valsartana. Lembrando-se que o sacubitril-valsartana também pode ser considerado em substituição aos IECAs nos casos de intolerância por tosse. Dessa forma, os BRAs devem ser considerados como opção terapêutica segura e eficaz nesses contextos específicos, sempre evitando a associação com IECA pela maior incidência de efeitos adversos e ausência de benefício adicional.

A Tabela 6.7 traz as recomendações para uso de BRAs em pacientes com ICFeR

Tabela 6.6 – Recomendações para uso de diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com ICFeR sintomática e evidência de congestão, recomenda-se A FAVOR do uso de diurético de alça para reduzir congestão e melhorar sintomas.	FORTE	BAIXA
Para pacientes com ICFeR e persistência da congestão apesar da otimização terapêutica, recomenda-se A FAVOR da associação com diurético tiazídico	FRACA	BAIXA
Para pacientes sob uso de diuréticos, recomenda-se A FAVOR da reavaliação periódica da indicação e da dose conforme o estado volêmico.	FORTE	MODERADA

ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Tabela 6.7 – Recomendações para uso dos bloqueadores dos receptores da angiotensina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida intolerantes a inibidores da enzima conversora da angiotensina, recomenda-se A FAVOR da substituição de inibidores da enzima conversora da angiotensina por bloqueadores dos receptores da angiotensina para reduzir o desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca.	FORTE	MODERADA

6.1.4.3. Inibidor do Canal If

A ivabradina atua seletivamente nos canais If do nó sinusal, promovendo redução da FC sem efeito direto sobre contratilidade ou PA. Seu benefício clínico depende da presença de ritmo sinusal, sendo ineficaz em fibrilação ou flutter atrial.

No estudo SHIFT (*Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial*), a ivabradina foi adicionada ao tratamento medicamentoso padrão (incluindo BBs) em pacientes sintomáticos (NYHA II–IV), em ritmo sinusal, FC ≥ 70 bpm e FEVE $\leq 35\%$, e foi associada à redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, com redução consistente de hospitalizações por IC. Não houve redução estatisticamente significativa de mortalidade por todas as causas, mas o benefício foi mais pronunciado em pacientes com frequência basal ≥ 75 bpm e naqueles sem doses-alvo de BB.^{163,164}

Metanálises confirmam esses achados, reforçando, de forma consistente, o benefício da ivabradina em reduzir hospitalizações por IC.^{165,166}

Quanto à segurança, a ivabradina foi globalmente bem tolerada no estudo SHIFT, com incidência relativamente baixa de eventos adversos. Os fenômenos mais comuns foram bradicardia, observada em cerca de 5% dos pacientes, e um discreto aumento de FA. Esses achados justificam que, em portadores de FA paroxística, a indicação deva ser cuidadosamente reavaliada.

A Tabela 6.8 traz a recomendação para emprego de ivabradina em pacientes com ICFeR.

6.1.4.4. Combinação de Hidralazina e Dinitrato de Isossorbida

O racional para o uso da combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida (H-DNIS) é reduzir simultaneamente a pré-carga (nitrato) e pós-carga (hidralazina). Além disso, a associação pode exercer ações pleiotrópicas relevantes: a hidralazina atua como inibidor da formação de peroxinitrito, reduzindo o estresse oxidativo e preservando a sinalização dependente de óxido nítrico (NO).¹⁶⁷ Esse efeito ajuda a restaurar a biodisponibilidade de NO, mitigar a disfunção endotelial e atenuar a tolerância aos nitratos, contribuindo para uma vasodilatação mais sustentada e possivelmente para o benefício clínico observado em estudos.

Essa combinação demonstrou redução de mortalidade em ICFeR desde os anos 1980. No V-HeFT I, H-DNIS reduziu mortalidade vs. placebo (mortalidade em 2 anos 25,6% vs. 34,3%; em 3 anos 36,2% vs. 46,9%; redução relativa ~36% aos 3 anos).¹⁶⁸ Contudo, no V-HeFT II o enalapril foi superior ao H-DNIS para mortalidade em 2 anos (18% vs. 25%; $p = 0,016$), estabelecendo a primazia dos IECAs sobre vasodilatadores diretos.¹⁶⁹

No A-HeFT, envolvendo pacientes negros autodeclarados com ICFeR NYHA III/IV em tratamento otimizado, a adição de H-DNIS (formulação em dose fixa) foi associada a redução de 43% na mortalidade total e 33% nas hospitalizações por IC, além de melhora de qualidade de vida; o estudo foi interrompido precocemente por benefício.¹⁷⁰ Reduções consistentes em desfechos foram observadas especialmente em pacientes negros com ICFeR sintomática avançada (NYHA III–IV) sob tratamento otimizado, em indivíduos intolerantes a IECA/BRAs e em

Tabela 6.8 – Recomendação para uso de ivabradina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 35\%$, sintomáticos, em ritmo sinusal com frequência cardíaca ≥ 70 bpm, em uso de tratamento otimizado incluindo betabloqueador em dose máxima tolerada, recomenda-se A FAVOR do uso de ivabradina para melhora de sintomas e redução de hospitalizações.	FORTE	MODERADA

pacientes com limitação ao uso de bloqueadores do SRAA por disfunção renal ou hipercalemia.¹⁷¹

Considerações Práticas: Além da indicação em população afrodescendente essa combinação pode ser uma alternativa útil em situações em que o uso de IECA, BRA ou INRA não é viável, como nos casos de hipercalemia persistente ou piora de função renal, ainda que sem benefícios em termos de mortalidade.

A Tabela 6.9 traz as recomendações para emprego da combinação de H-DNIS em pacientes com ICFEr.

A digoxina é o agente cardiovascular com o maior tempo de uso contínuo na medicina moderna. Após décadas de declínio progressivo com redução das prescrições de 33,1% para 10,7%¹⁷² entre 2005 e 2014 novas evidências têm sugerido um reposicionamento do seu papel terapêutico. Esse declínio foi influenciado principalmente pela interpretação predominantemente negativa do estudo DIG (*Digitalis Investigation Group*),¹⁷³ por preocupações com toxicidade em doses mais elevadas e pela introdução de novas terapias. No entanto, é importante lembrar que o DIG incluiu mais de 6.800 pacientes sintomáticos em ritmo sinusal com fração de ejeção $\leq 45\%$, demonstrou uma redução significativa na taxa de hospitalização tanto geral quanto por piora da IC, embora não tenha reduzido a mortalidade total.

Recentemente, dois ECRs, conduzidos em populações tratadas com terapia contemporânea otimizada, acrescentaram dados relevantes. O DIGIT-HF (*Digitoxin to Improve Outcomes in Patients with Advanced Chronic Heart Failure*), com 1.212 pacientes com ICFEr avançada (predomínio de NYHA III a IV e FEVE média de 29%), mostrou redução significativa do desfecho primário composto de morte por qualquer causa ou primeira hospitalização por piora da IC com digitoxina em baixa dose (HR 0,82; IC95% 0,69–0,98; $p = 0,03$). O benefício foi consistente em subgrupos, incluindo pacientes em uso de terapia quádrupla.¹⁷⁴

O DECISION (*Digoxin Evaluation in Chronic heart failure: Investigational Study In Outpatients in the Netherlands*), por

sua vez, avaliou digoxina em baixa dose em 1.001 pacientes com ICFEr e ICFElr de menor gravidade (predomínio de NYHA II), com alta prevalência de uso de INRA (53%) e iSGLT2 (41%). Embora o desfecho primário não tenha atingido significância estatística na análise por intenção de tratar (RR 0,81; IC95% 0,61–1,07; $p = 0,133$), a análise por tratamento, que ajustou a elevada taxa de descontinuação, demonstrou redução significativa (RR 0,66; IC95% 0,47–0,92; $p = 0,015$), em linha com o sinal de benefício observado em outros estudos.¹⁷⁵

A metanálise de Damman et al. integrou os dados dos três grandes ECRs (DIG, DIGIT-HF e DECISION; $n = 9.013$) e demonstrou redução significativa do desfecho composto de morte cardiovascular ou primeiro evento de piora da IC (HR 0,85; IC95% 0,80–0,90; $p < 0,001$). Observou-se heterogeneidade não significativa entre os estudos e ausência de interação com o grau de terapia de base.¹⁷⁶ A redução foi atribuída principalmente à diminuição de eventos de piora da IC (HR 0,75; IC95% 0,69–0,81; $p < 0,001$). Não houve efeito sobre mortalidade cardiovascular isolada (HR 0,99) nem sobre mortalidade por todas as causas (HR 0,97), padrão semelhante ao observado com ivabradina, fármaco incorporado à terapia padrão com base em desfechos equivalentes.

Um achado de grande relevância clínica emerge da análise preespecificada de retirada da digoxina do estudo DECISION. A interrupção de digoxina em baixa dose após uso prolongado associou-se a aumento de mais de sete vezes na taxa de eventos cardiovasculares nas 6 semanas subsequentes (42,8 vs. 5,9 eventos por 100 pacientes-ano; RR 7,37; IC95% 1,56–34,88; $p = 0,012$). Esse aumento foi acompanhado por elevação da FC, queda da PAS, aumento do NT-proBNP e redução da função renal, apesar de 86% dos pacientes estarem em uso de BB, 88% de bloqueador do sistema renina-angiotensina e 72% de iSGLT2.¹⁷⁷ Esse resultado sugere que o benefício hemodinâmico e neuro-hormonal da digoxina persiste mesmo sobre terapia contemporânea otimizada e que a retirada rotineira não é uma conduta segura.

Tabela 6.9 – Recomendações para uso da combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes autodeclarados negros com ICFEr, CF da NYHA III ou IV, em tratamento otimizado, recomenda-se A FAVOR da adição de hidralazina e dinitrato de isossorbida, para redução de mortalidade, sintomas e hospitalizações.	FORTE	MODERADA
Para pacientes com ICFEr e intolerância a IECA, BRA ou INRA, incluindo disfunção renal (creatinina $> 2,5$ mg/dL) ou hipercalemia persistente ($K^+ > 5,5$ mEq/L), recomenda-se A FAVOR do uso de hidralazina e dinitrato de isossorbida como alternativa terapêutica.	FORTE	MODERADA
Para pacientes com ICFEr refratária à terapêutica otimizada, independentemente da etnia, pode-se considerar o uso de hidralazina e dinitrato de isossorbida como estratégia complementar.	FRACA	BAIXA

BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina; CF: classe funcional; K^+ : íon de potássio; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

Dosagem e segurança: o benefício dos glicosídeos digitálicos parece restringir-se a baixas concentrações séricas. Para a digoxina, recomenda-se alvo terapêutico de 0,5 a 0,9 ng/mL, evitando-se valores acima de 1,2 ng/mL. O ajuste de dose deve considerar função renal, idade e peso, com monitorização periódica dos níveis séricos. A digitoxina, avaliada no DIGIT-HF, apresenta eliminação predominantemente hepática, o que confere maior estabilidade em pacientes com disfunção renal. No entanto, não está disponível no Brasil (Tabela 6.10).

6.1.5. Princípios Gerais da Introdução e Otimização do Tratamento Medicamentoso da ICFER

O tratamento farmacológico da ICFER baseia-se em evidências robustas de que a inibição dos principais mecanismos fisiopatológicos, neuro-hormonais e inflamatórios modifica a história natural da doença.

Em se tratando de um paciente com ICFER, as grandes metas de tratamento são:

- Aliviar sintomas e melhorar a capacidade funcional;
- Reduzir hospitalizações por IC;
- Retardar a progressão da doença e aumentar a sobrevida.

Farmacologicamente, compreende-se o uso prioritário de quatro classes de drogas com impacto comprovado em morbimortalidade e modificadoras do curso da doença, nesta diretriz chamados em conjunto de terapia medicamentosa fundamental (TMF), sendo elas:

1. IECA, BRA II (BRA) ou inibidor da neprilina associado a bloqueador do receptor da angiotensina II (INRA: sacubitril-valsartana);
2. BBs;
3. Antagonistas esteroidais dos receptores de mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona);
4. iSGLT2.

6.1.5.1. Estratégias de Otimização de Doses

O objetivo central da otimização da TMF é atingir as doses-alvo das medicações com benefício comprovado de forma rápida, segura e individualizada, *idealmente em até 8 semanas* após o diagnóstico ou a estabilização da descompensação, respeitando a tolerância e o contexto clínico, idealmente com visitas de seguimento frequentes, como ilustrado na Figura 6.2. Mesmo em pacientes estáveis, a introdução e a titulação devem seguir uma lógica de priorização por impacto prognóstico, evitando polifarmácia e redundância terapêutica. A resposta clínica e laboratorial deve ser reavaliada entre 3 e 6 meses, permitindo ajustes e escalonamento de outras drogas (terapia medicamentosa adicional) ou implante de dispositivos (tratamento invasivo orientado por diretrizes), conforme a resposta terapêutica (Figura 6.2). O Quadro 6.1 resume os medicamentos utilizados para tratamento da ICFER, doses iniciais e doses-alvo.

6.1.5.2. Sequência de Otimização

Devido às inúmeras drogas no tratamento contemporâneo da IC, poderia ser potencialmente possível várias combinações terapêuticas (Figura 6.2). Entretanto a escolha não pode ser randômica; o conceito é que o tratamento deve iniciar com o conjunto das terapias modificadoras da doença, em etapas, ou abordagem paralela de otimização rápida, sempre que possível, de forma precoce e concomitante, respeitando a tolerância individual e o fenótipo do paciente. Tradicionalmente, IECA/BRA, BB e ARM eram introduzidos de forma sequencial, refletindo a cronologia dos ensaios originais. INRA e iSGLT2, por sua vez, foram avaliados em pacientes ainda sintomáticos, com NT-proBNP elevado ou recentemente hospitalizados, já em uso das demais classes.

Ainda não existem ensaios clínicos que avaliem diretamente o início concomitante de BB, antagonista do SRAA (seja IECA, BRA ou INRA), ARM e iSGLT2. Essa estratégia fundamenta-se, até o momento, em extrapolações e comparações indiretas como o PROVE-HF (INRA),¹⁴⁵ o STRONG-HF (*Safety, tolerability*

Tabela 6.10 – Recomendações para uso de digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com ICFER sintomática (NYHA II–IV), em ritmo sinusal ou fibrilação atrial, em uso de terapia otimizada, recomenda-se A FAVOR do uso de digoxina em baixa dose para redução de hospitalização por piora da IC e do desfecho composto de morte cardiovascular ou piora da IC.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se o alvo do nível sérico de digoxina de 0,5–0,9 ng/mL, com ajuste individualizado de dose conforme função renal, idade e peso, para maximizar benefício e minimizar toxicidade.	FORTE	MODERADA
Para pacientes com ICFER estáveis e em uso crônico de digoxina, recomenda-se CONTRA a retirada rotineira do fármaco, devido ao risco de deterioração clínica aguda documentado mesmo sob terapia quádrupla otimizada.	FORTE	MODERADA
Para pacientes com ICFER e fibrilação atrial com resposta ventricular inadequada apesar de betabloqueador otimizado, ou naqueles com contraindicação a betabloqueadores, recomenda-se A FAVOR do uso de digoxina para controle da resposta ventricular.	FORTE	MODERADA

IC: insuficiência cardíaca; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA: New York Heart Association.

and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure) (BB + SRA + ARM, com uso de iSGLT2 em cerca de 10%), e em metanálises em rede.

Ainda assim, a integração precoce dessas terapias é apoiada pelos resultados observacionais e pela separação precoce das curvas de eventos nos estudos semanais que avaliaram cada uma dessas classes de forma isolada.

Em casos persistentes de sintomas (NYHA II–IV) após 3 a 6 meses de otimização adequada, devem ser considerados tratamentos adicionais (ivabradina, digoxina, hidralazina–nitrito) e o encaminhamento para centro especializado em IC avançada, conforme preconizado no fluxograma terapêutico ilustrado na Figura 6.2.

6.1.5.3 Hospitalização como Oportunidade para Otimização

A internação hospitalar por descompensação da IC crônica ou o período de vulnerabilidade pós-alta são oportunidades críticas para a introdução ou otimização do tratamento.

O estudo STRONG-HF demonstrou redução de mortalidade e de reospitalização quando a otimização de IECA/BRA (ou INRA), BB e ARM foi iniciada ainda durante a internação, com meta de titulação completa até 6 semanas. Os estudos PIONEER-HF e TRANSITION confirmaram a segurança da introdução precoce do INRA durante a hospitalização, com rápida redução de NT-proBNP e sem aumento de eventos adversos.^{143,144}

6.1.5.4. Introdução da Terapia Medicamentosa Fundamental em Pacientes Virgens de Tratamento

Para o início do tratamento da ICFe sintomática recém-diagnosticada, o uso de IECA, BBs e ARM tem recomendação forte e alta certeza de evidência. Nesse mesmo cenário, o uso inicial de INRA, em substituição ao IECA, e de iSGLT2 tem recomendação fraca e baixa certeza de evidência, uma vez que não há estudos clínicos prospectivos, randomizados e duplo-cegos avaliando o tratamento inicial da ICFe com esses medicamentos (Figura 6.2).

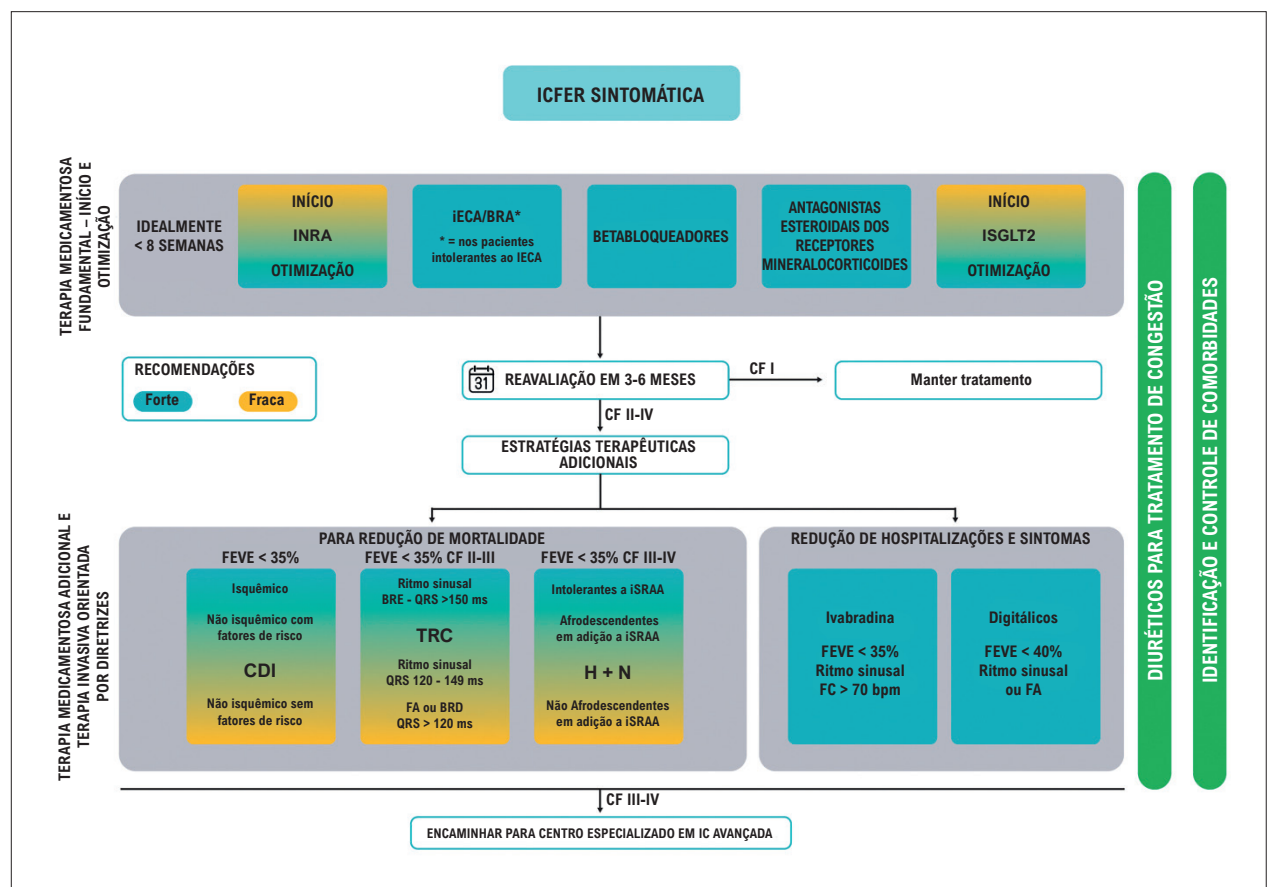


Figura 6.2 – Fluxograma sintetizando o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida sintomática. BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina; BRD: bloqueio de ramo direito; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; CF: classe funcional; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; H+N: hidralazina + nitrito; IC: insuficiência cardíaca; ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprililina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; iSRAA: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

Diretrizes

Quadro 6.1 – Doses iniciais e doses-alvo: terapêutica medicamentosa fundamental e adicional para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

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

Inibidores do sistema renina-angiotensina (IECA)		
Fármaco	Dose inicial	Dose-alvo
Captopril	6,25 mg 3x/dia	50 mg 3x/dia
Enalapril	2,5 mg 2x/dia	10–20 mg 2x/dia
Ramipril	1,25–2,5 mg 1x/dia	10 mg 1x/dia
Lisinopril	2,5–5 mg 1x/dia	20–40 mg 1x/dia
Perindopril	2 mg 1x/dia	8–16 mg 1x/dia

Bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs)		
Fármaco	Dose inicial	Dose-alvo
Candesartana	4–8 mg 1x/dia	32 mg 1x/dia
Losartana	25–50 mg 1x/dia	100–150 mg 1x/dia
Valsartana	40–80 mg 1x/dia	320 mg 1x/dia

Inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina (INRA)		
Fármaco	Dose Inicial	Dose-alvo
Sacubitril-valsartana	50 (24/26) mg 2x/dia	200 (97/103) mg 2x/dia

Antagonistas da aldosterona		
Fármaco	Dose inicial	Dose-alvo
Espironolactona	25 mg 1x/dia	25–50 mg 1x/dia
Eplerenona	25–50 mg 1x/dia	50 mg 1x/dia

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2)		
Fármaco	Dose inicial	Dose-alvo
Dapagliflozina	10 mg 1x/dia	10 mg 1x/dia
Empagliflozina	10 mg 1x/dia	10 mg 1x/dia

Inibidor do canal f		
Fármaco	Dose inicial	Dose-alvo
Ivabradina	5 mg 2x/dia	7,5 mg 2x/dia

Vasodilatadores		
Fármaco	Dose inicial	Dose-alvo
Hidralazina + dinitrato de isossorbida	25/20 mg 3x/dia	100/40 mg 3x/dia

Por fim o atingimento dos melhores resultados possíveis de tratamento deve levar em conta:

- O entendimento crítico das evidências científicas e sua aplicabilidade clínica;
- A estratificação de risco e expectativa de benefício;
- O PERFIL fenotípico e comorbidades, em especial a fragilidade;
- A individualização de metas e doses;
- O evitamento, sempre que possível, de polifarmácia desnecessária;
- A tomada de decisão compartilhada, sempre que possível.

6.1.6. Considerações Especiais sobre Remodelamento Cardíaco

O remodelamento ventricular é um processo central na fisiopatologia da ICFer, refletindo alterações estruturais e funcionais induzidas pela ativação neuro-hormonal. Sua reversão associa-se à melhora clínica e prognóstica e constitui um dos principais alvos terapêuticos.

As terapias clássicas (IECA, BRA, BBs e ARM) têm evidência robusta de indução do remodelamento reverso, com destaque para os BBs, que demonstram relação direta entre dose e benefício estrutural. No PROVE-HF,¹⁴⁵ o uso do INRA associou-se à redução dos volumes ventriculares e à melhora sustentada da fração de ejeção, evidenciando benefícios estruturais consistentes, ainda que se trate de um estudo de natureza predominantemente mecânica, sem objetivo de comprovar superioridade clínica.

O estudo CATHEDRAL-HF (*Carvedilol As Therapy for Heart Failure with Improved Ejection Fraction*) avaliou pacientes com fração de ejeção recuperada submetidos à retirada gradual das terapias, mantendo apenas carvedilol. Após 1 ano, não houve piora significativa de fração de ejeção ou NT-proBNP, sugerindo possível segurança em casos muito selecionados. No entanto, por se tratar de um estudo pequeno, aberto e de seguimento curto, seus achados devem ser interpretados com cautela e considerados geradores de hipótese, à espera de validação em estudos maiores.¹⁷⁸

O estudo TRED-HF (*Therapy withdrawal in Recovered Dilated Cardiomyopathy – Heart Failure*) avaliou uma população distinta, composta por pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática e não isquêmica, e mostrou recaída em cerca de 40% após a suspensão completa das medicações.¹⁷⁹ Esses achados reforçam que, na maioria dos casos, a melhora da fração de ejeção representa remissão funcional e não cura

estrutural, especialmente em etiologias persistentes. Assim, de acordo com evidências recentes e diretrizes internacionais, a manutenção contínua da GDMT permanece a conduta recomendada para preservar o remodelamento reverso e prevenir recaídas.

6.1.7. Terapias Emergentes

O Omecamtiv Mecarbil (OM) é um ativador seletivo da miosina cardíaca que aumenta a contratilidade dos cardiomiócitos por ação direta no miofilamento, sem alteração do cálcio intracelular ou aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio.

O estudo GALACTIC-HF (*Global Approach to Lowering Adverse Cardiac outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure*) avaliou o OM em 8.256 pacientes com FEVE $\leq 35\%$, sintomáticos (43% em CF III), hospitalizados no momento da randomização ou com hospitalização/atendimento urgente no último ano. Após mediana de 21,8 meses de seguimento, houve redução significativa do desfecho primário composto de eventos de IC (piora da IC levando a mudança terapêutica, atendimento de urgência ou hospitalização) ou morte cardiovascular (HR 0,92; IC95% 0,86–0,99; $p = 0,03$).¹⁸⁰ O benefício foi impulsionado principalmente pela redução de eventos de IC, sem redução significativa de mortalidade cardiovascular ou por todas as causas de forma isolada.

Embora o GALACTIC-HF tenha confirmado o efeito positivo no desfecho composto, a magnitude do benefício foi modesta, e o estudo contou com proporção relativamente baixa de pacientes em uso de INRA e iSGLT2. Assim, o papel do OM na era da terapia quádrupla permanece aguardando melhor definição.

A inflamação e a disfunção endotelial na IC reduzem a produção de NO e a ativação da guanilato ciclase solúvel (sGC, do inglês *soluble guanylate cyclase*), levando à menor geração de guanosina monofosfato cíclico (GMPc, do inglês *cyclic guanosine monophosphate*). O vericiguat estimula diretamente a sGC, elevando os níveis intracelulares de GMPc; na musculatura lisa vascular, o que promove vasodilatação, e no miocárdio, o que favorece efeitos antirremodelamento sem aumento da demanda de oxigênio.

O estudo VICTORIA (*Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) avaliou o efeito do vericiguat em 5.050 pacientes com ICFeR (FEVE $< 45\%$, média 29%) e evidência de piora recente (hospitalização por IC nos últimos 6 meses ou uso de diurético endovenoso nos últimos 3 meses). Após a mediana de 10,8 meses de seguimento, o vericiguat reduziu significativamente o desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (HR 0,90; IC95% 0,82–0,98; $p = 0,02$). Em termos de segurança, observou-se aumento numérico de hipotensão sintomática (9,1% vs. 7,9%) e síncope (4,0% vs. 3,5%), sem diferença estatisticamente significativa.¹⁸¹

Mais recentemente, o estudo VICTOR (*Vericiguat Global Study in Participants With Chronic Heart Failure*) avaliou pacientes ambulatoriais estáveis com ICFeR em terapia

otimizada, sem piora recente. Nessa população, o estudo não demonstrou benefício no desfecho primário composto (morte cardiovascular ou hospitalização por IC), mas atingiu significância na redução de mortalidade cardiovascular. Esse achado sugere a existência de mecanismos ainda não totalmente compreendidos, gerando mais perguntas do que respostas quanto ao papel do vericiguat nesse perfil de pacientes.¹⁸²

Análises combinadas de VICTORIA e VICTOR reforçam que o benefício do vericiguat parece ser mais consistente nos pacientes de maior risco, especialmente aqueles com piora clínica recente, alinhando-se ao perfil de indicação atual.¹⁸³

6.1.8. Trajetória Clínica e Laboratorial da Resposta ao Tratamento Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

O tratamento orientado por diretrizes da ICFeR é capaz de induzir o remodelamento cardíaco reverso, reduzindo os volumes cavitários e a massa do VE, com aumento da FEVE em uma parcela significativa de pacientes.¹⁸⁴ Estima-se que, ao longo do tempo, aproximadamente 50% dos pacientes mantêm FEVE $\leq 40\%$, enquanto cerca de 25% evoluem com aumento da FEVE, mas persistem com ICFeR, e outros 25% atingem FEVE $> 50\%$ ¹⁴ (Figura 6.3.).

Assim, o benefício da terapêutica pode ser mensurado por parâmetros estruturais, funcionais e clínicos, incluindo classe funcional, incremento da FEVE, redução das dimensões ventriculares, queda dos PNs e estabilidade clínica. Dessa forma, após terapêutica otimizada, a trajetória clínica/laboratorial pode seguir três rotas distintas e progressivas dentro de um *continuum*: melhora, remissão ou recuperação (Figura 6.3). Alguns fatores podem influenciar a probabilidade de transição ao longo desse espectro.¹⁸⁵ Entre eles, destaca-se a etiologia da ICFeR, observando-se maior probabilidade de melhora da FEVE em pacientes com cardiopatia não isquêmica, bem como em situações nas quais ocorre resolução do insulto responsável pela disfunção do VE, como inflamação, periparto, estresse ou cardiomiopatia induzida por taquicardia. Fatores genéticos também podem modular essa trajetória. Variantes raras em genes desmossômicos e do envelope nuclear associam-se a menor probabilidade de remodelamento reverso do VE.¹⁸⁶ Da mesma forma, etiologias genéticas ou familiares relacionam-se a menor probabilidade de remissão sustentada quando comparadas às formas não genéticas¹⁸⁷ (Quadro 6.2).

Cabe ressaltar que a manutenção prolongada da FEVE melhorada associa-se a maior sobrevida. Embora a melhora da FEVE esteja, em geral, relacionada a prognóstico mais favorável do que a ICFeR persistente, o risco substancial de recaída e a menor sobrevida em comparação à população geral reforçam a necessidade de manutenção da terapêutica otimizada.¹⁴

Além da FEVE, marcadores estruturais e funcionais adicionais contribuem para a estratificação prognóstica ao longo desse *continuum*. Maiores diâmetros ou volumes diastólicos do VE associam-se a maior probabilidade de declínio subsequente da FEVE após melhora inicial.¹⁸⁸ A redução da deformação longitudinal global (GLS, do inglês

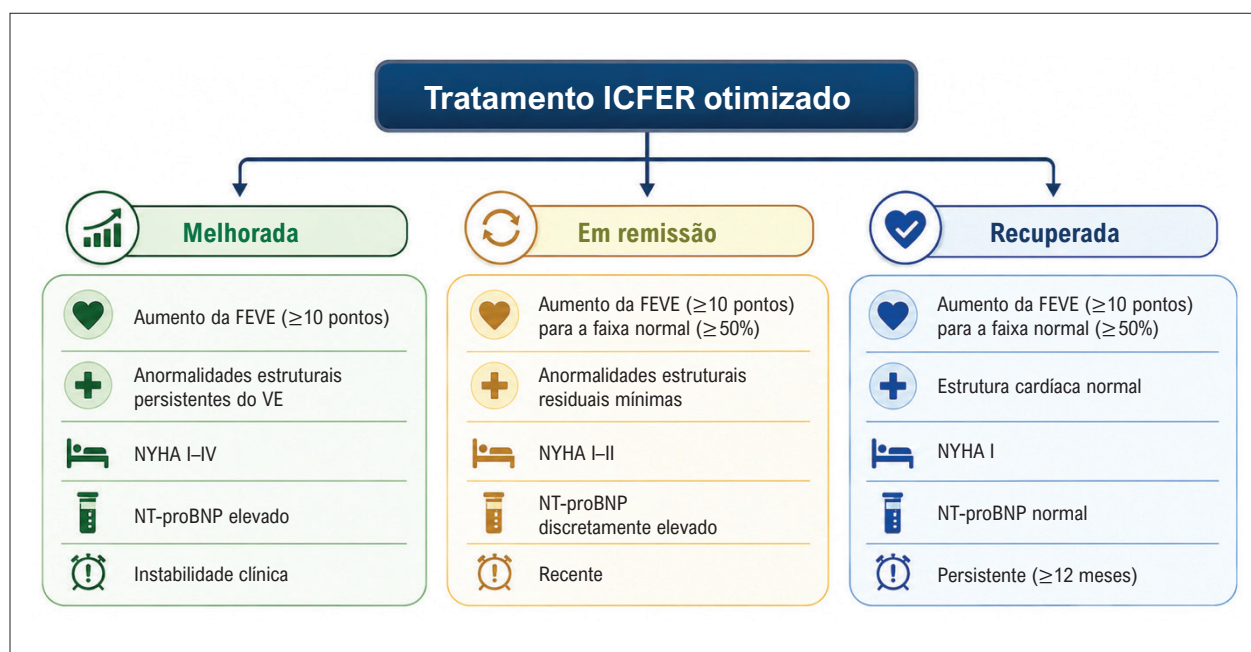


Figura 6.3 – Trajetórias da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em resposta ao tratamento com terapia médica guiada por diretrizes. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NT-proBNP: peptídeo natriurético tipo B N-terminal; NYHA: New York Heart Association; VE: ventrículo esquerdo. Fonte: adaptado de Hulot et al.¹⁴

Quadro 6.2 – Resumindo os aspectos associados à probabilidade da ocorrência do remodelamento reverso em resposta ao tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

	Remodelamento Menos provável	Remodelamento Mais provável
Etiologia da IC	- Isquêmica - Desconhecida	- Não isquêmica - Insulto miocárdico transitório
Fatores genéticos	- Variantes farmacogenéticas - Mutações genéticas de alto risco	Genética negativa
Comorbidades	- Fibrilação atrial - Disfunção renal - Diabetes	- Ablação de FA - Função renal normal
Demografia	Pacientes mais idosos	- Pacientes mais jovens - Menor duração da IC
Terapia farmacológica	- Não uso/não prescrição - Descontinuação da terapia otimizada	- Terapia quádrupla - Boa adesão

FA: fibrilação atrial; IC: insuficiência cardíaca.

global longitudinal strain), mesmo na presença de FEVE recuperada, correlacionou-se com maior risco de eventos futuros.¹⁸⁹ O realce tardio pelo gadolínio na RMC e o aumento do volume de tecido adiposo epicárdico também se associam a menor probabilidade de recuperação miocárdica.^{190,191}

Reduções nos PNs, particularmente no NT-proBNP, correlacionam-se com melhora estrutural e funcional cardíaca, sendo níveis mais baixos associados ao remodelamento reverso do VE e à melhora da FEVE. Estudo observacional

prospectivo envolvendo 794 pacientes com ICFER em uso de sacubitril-valsartana demonstrou associação significativa entre redução do NT-proBNP e incremento da FEVE.¹⁴⁵ Mensurações seriadas de NT-proBNP podem atuar como marcadores de remodelamento reverso e auxiliar na avaliação de remissão e recuperação. Contudo, não há limiar específico estabelecido para definir melhora da ICFER com base no NT-proBNP.¹⁴

6.1.9. Terapia Invasiva Orientada por Diretrizes na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

6.1.9.1. Abordagem Percutânea da Insuficiência Mitral Secundária

A insuficiência mitral (IM) secundária ou funcional é condição frequente em pacientes com IC, levando a uma piora da classe funcional, a incremento significativo no número de hospitalizações e a impacto negativo na sobrevida.¹⁹²

A terapêutica transcater utilizada na correção da IM secundária é baseada no conceito de reparo por aproximação das bordas dos folhetos valvares, cuja sigla utilizada para denominação é M-TEER (do inglês *mitral transcatheter edge-to-edge repair*). O conceito, derivado da cirurgia de Alfieri, consiste numa plicatura unindo os dois folhetos, passando a valva mitral a ter um duplo orifício e diminuindo, dessa forma, o jato regurgitante.

Os estudos clínicos COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy*)¹⁹³ e MITRA-FR (*French Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device*),⁶⁶ publicados simultaneamente em 2018, mostraram resultados divergentes, sendo positivo o implante do *MitraClip* no primeiro estudo e sem efeito clínico no segundo.

No COAPT, com 614 pacientes (302 receberam o dispositivo e 312 foram o grupo-controle), a taxa anualizada de todas as internações por IC em 24 meses foi 35,8% por paciente-ano no grupo que recebeu o dispositivo em comparação com 67,9% no grupo-controle (HR 0,53; IC95% 0,40–0,70; $p < 0,001$). A taxa de óbito por qualquer causa em 24 meses foi de 29,1% no grupo que recebeu o dispositivo em comparação a 46,1% no grupo-controle (HR 0,62; IC95% 0,46–0,82; $p < 0,001$). Dessa forma, ambos os desfechos foram positivos ao dispositivo. Nesse estudo, o dispositivo para M-TEER mostrou-se efetivo, independente de os pacientes terem sido submetidos à terapia de ressincronização prévia e independente da etiologia da IC, se isquêmica ou não isquêmica. No entanto, mostrou-se significativamente mais efetivo naqueles com IC em classe funcional II/III, FEVE $\leq 40\%$, regurgitação moderada a acentuada (Grau 3) ou acentuada (Grau 4).

No MITRA-FR, o desfecho primário de eficácia foi um composto de óbito por qualquer causa ou hospitalização não planejada por IC em 12 meses, não havendo diferença significativa na comparação entre o grupo que recebeu o *MitraClip* e o grupo-controle.

O estudo RESHAPE-HF2 (*Randomized Investigation of the MitraClip Device in Heart Failure: Second Trial in Patients with Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation*),¹⁹⁴ no qual 250 pacientes foram submetidos à intervenção com o dispositivo 255 do grupo-controle apenas com terapia medicamentosa. Em 24 meses, a terapia invasiva transcater foi significativamente mais eficaz do que o tratamento medicamentoso no desfecho primário de internação recorrente por IC e no composto de óbito cardiovascular e hospitalização recorrente. Além disso, houve uma melhora significativa no *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall Summary Score* (KCCQ-OS) em 12 meses nos

pacientes que receberam o dispositivo em comparação ao grupo-controle.

Nesse estudo, o dispositivo mostrou-se mais efetivo em pacientes submetidos a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) prévia, nos pacientes com etiologia não isquêmica de IC, e naqueles com piores parâmetros clínicos e laboratoriais de IC como CF III/IV, FEVE $< 30\%$, internação nos 12 meses prévios à randomização, TFG reduzida ($< 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), alto volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE $> 227 \text{ mL}$), regurgitação acentuada (Grau +4) e alta área do orifício regurgitante efetivo (AOR $> 0,27 \text{ cm}^2$).

Em metanálise recente,¹⁹⁵ em que foram avaliados os dados dos três estudos,^{66,193,194} no qual foram utilizados também os dados de um subestudo do RESHAPE-HF2¹⁹⁶ e o seguimento de 2 anos do MITRA-FR,¹⁹⁷ os pacientes tratados com o dispositivo, quando comparados ao grupo-controle, apresentaram melhores resultados nos seguintes desfechos:

- Menor número total de hospitalizações em 24 meses (HR 0,63; IC95%: 0,50–0,80, $p = 0,0002$);
- Desfecho combinado de 1º evento de hospitalização ou óbito de todas as causas em 24 meses (HR 0,72; IC95%: 0,51–0,999, $p = 0,04993$);
- Mudança no teste de caminhada de 6 minutos em 12 meses (32,55; IC95%: 2,68–62,43, $p = 0,0327$).

Em resumo, os dados publicados de três estudos randomizados e de uma metanálise direcionam no sentido de uma recomendação forte, porém, com certeza de evidência moderada, para a indicação de M-TEER no contexto clínico de pacientes com IM acentuada secundária e disfunção sistólica acentuada, com FEVE $< 30\%$. Para aqueles pacientes com disfunção moderada, FEVE entre 30 e 40%, embora a recomendação também seja forte, a certeza de evidência passa a ser baixa. Portanto, a indicação para tratamento com M-TEER deve ser considerada para pacientes com IM secundária moderada a acentuada, com AOR $> 0,27 \text{ cm}^2$ ao ecocardiograma, e que se mantêm sintomáticos mesmo com terapia medicamentosa otimizada.

A Tabela 6.11 traz as recomendações para indicação de uso de M-TEER em pacientes com ICFeR.

6.1.9.2. Abordagem Percutânea da Insuficiência Tricúspide

O manejo da insuficiência valvar tricúspide tem evoluído com o advento da terapia transcater de reparo pela aproximação das bordas das cúspides (T-TEER), com dois diferentes dispositivos, *TriClip* (Abbott Vascular)¹⁹⁸ e *Pascal* (Edwards Lifesciences).¹⁹⁹

O dispositivo *TriClip* foi avaliado no estudo randomizado TRILUMINATE Pivotal (*Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes in Patients Treated with the Tricuspid Valve Repair System Pivotal*), que evidenciou baixa taxa de complicações e alta taxa de sucesso nos pacientes que receberam o dispositivo, havendo uma melhora significativa do grau de regurgitação pós-procedimento em relação à condição basal.²⁰⁰ A manutenção do resultado de sucesso no acompanhamento de um ano comparativamente ao grupo-controle traduziu-se em melhora significativa dos parâmetros clínicos em termos

Tabela 6.11 – Recomendações para indicação de *mitral transcatheter edge-to-edge repair*

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II, III ou IV e disfunção ventricular grave (FEVE < 30%), com insuficiência mitral grau 3 ou 4 (AOR > 0,27 cm ²) ao ecocardiograma, e que permanecem sintomáticos apesar de tratamento farmacológico otimizado, recomenda-se A FAVOR de terapia com M-TEER.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional II, III ou IV e disfunção ventricular moderada (FEVE 30–40%), com insuficiência mitral grau 3 ou 4 (AOR > 0,27 cm ²) ao ecocardiograma, e que permanecem sintomáticos apesar de tratamento farmacológico otimizado, recomenda-se A FAVOR de terapia com M-TEER	FORTE	BAIXA

AOR: área do orifício regurgitante; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; M-TEER: mitral transcatheter edge-to-edge repair.

de classe funcional, teste de caminhada de 6 minutos e questionário de qualidade de vida (KCCQ).²⁰⁰

O estudo PASTE (PASCAL for Tricuspid Regurgitation – a European registry), uma coorte de 1.059 pacientes evidenciou que o dispositivo Pascal mostrou resultados semelhantes ao TriClip no acompanhamento de 1 ano, em termos de melhora dos sintomas e qualidade de vida.¹⁹⁹

Estudos adicionais serão necessários para avaliar o impacto dos respectivos dispositivos em termos de redução da taxa de hospitalização por IC e mortalidade.

Mais recentemente, a prótese EVOQUE foi testada no estudo TRISCEND II (*Transcatheter Tricuspid Valve Replacement: Pivotal Clinical Investigation of Safety and Clinical Efficacy Using a Novel Device*),²⁰¹ e os resultados evidenciam que o tratamento percutâneo transcatheter de troca valvar foi superior ao tratamento clínico conservador no acompanhamento de 1 ano em termos de sintomas e qualidade de vida. No entanto, assim como na terapia transcatheter por reparo de bordas, outros estudos são necessários para a avaliação de desfechos mais robustos para recomendação na prática clínica.

6.1.9.3. Terapia de Ressincronização Cardíaca

6.1.9.3.1. Terapia de Ressincronização Biventricular

A eficácia da TRC biventricular está amplamente documentada em diversos ensaios clínicos, com benefícios clínicos inquestionáveis relacionados à melhora de sintomas e da qualidade de vida, redução de admissões hospitalares e melhora da sobrevida.²⁰²⁻²⁰⁸ Nesses estudos, foram incluídos pacientes com IC sintomáticos apesar da terapia medicamentosa otimizada, com disfunção sistólica grave (FEVE ≤ 30% ou < 35%) e distúrbios de condução intraventricular com duração do complexo QRS ≥ 120-130 ms. A resposta individual à TRC, entretanto, é variável. Diversas subanálises dos grandes ensaios clínicos demonstram que dois fatores influenciam diretamente a probabilidade de benefícios clínicos da TRC: a presença de padrão de bloqueio do ramo esquerdo (BRE) e a duração do complexo QRS.^{61,209-211}

Uma metanálise de cinco ensaios clínicos (CARE-HF [Cardiac And Resynchronization - Heart Failure], COMPANION [Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure], RAFT [Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial], MADIT-CRT [Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Cardiac Resynchronization Therapy] e REVERSE [Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction]), não demonstrou redução em morte e/ou hospitalização por IC em pacientes sem morfologia de BRE.²¹² Subanálises do estudo RAFT, sugere pequena probabilidade de benefício na ausência de BRE apenas naqueles duração de QRS > 160 ms e ausência de benefício naqueles com duração intrínseca do QRS < 150 ms independentemente do padrão de distúrbio intraventricular.^{206,211} São características clínicas de excelente resposta da TRC a etiologia não isquêmica, o sexo feminino, a duração do complexo QRS > 150 ms, padrão típico de BRE, átrios esquerdos de menor volume e índice de massa corporal (IMC) < 30 kg/m².²¹²

O benefício da TRC em pacientes com FA persistente ou permanente pode ser atenuado de forma significativa, pois um determinante importante do sucesso da ressincronização é a estimulação biventricular efetiva. Um subestudo do ensaio clínico RAFT não demonstrou benefício da TRC sem ablação do nodo atrioventricular, uma vez que apenas 47% dos pacientes tiveram uma captura biventricular > 90%.²¹³ Em uma metanálise, a ablação do nodo atrioventricular reduziu a mortalidade em 37% e a taxa de não resposta em 59% em pacientes com estimulação biventricular < 90%, mas não demonstrou benefício naqueles com estimulação biventricular > 90%.²¹⁴ Embora a efetividade seja limitada, uma fração dos pacientes com FA pode ter taxas adequadas de estimulação biventricular com o uso de fármacos que bloqueiam o nodo atrioventricular (por exemplo, BBs).

As evidências de benefícios do *upgrade* para TRC estavam limitadas a estudos observacionais e registros, até recentemente. O estudo BUDAPEST-CRT Upgrade (*Upgrade of Right Ventricular Pacing to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure*) (n = 360) demonstrou que, em pacientes com marca-passo ou cardioversor desfibrilador implantável (CDI) com carga significativa de estímulo ventricular direito e FEVE reduzida, o *upgrade* para TRC-Desfibrilador (TRC-D) em comparação com CDI isolado reduziu o risco combinado

de mortalidade por todas as causas, hospitalização por IC ou ausência de remodelação reversa. Mortalidade por todas as causas ou hospitalização por IC ocorreu em 22/215 (10%) no braço TRC-D vs. 46/145 (32%) no braço CDI (HR 0,27; IC95% 0,16–0,47; $p < 0,001$).²¹⁵

A TRC em pacientes com IC e disfunção ventricular sistólica que têm bloqueio atrioventricular com indicação de marca-passo é baseada em pelo menos três ECRs.^{216–218} No estudo BLOCK-HF (*Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block*), a TRC melhorou significativamente o desfecho combinado de remodelamento ventricular reverso, redução de visitas a emergência ou hospitalização por IC e mortalidade total.²¹⁸

A Tabela 6.12 traz as recomendações para uso da TRC em pacientes com ICFe.

6.1.9.3.2. Terapia de Ressincronização Biventricular Associada ao Cardioversor Desfibrilador Implantável

Poucos estudos foram delineados para comparações diretas do uso isolado ou combinado de TRC biventricular e CDI. O ensaio clínico COMPANION randomizou pacientes em classe

funcional avançada (NYHA III-IV) e distúrbio de condução intraventricular (QRS ≥ 120 ms) para terapia médica, TRC biventricular isolada ou CDI com função de ressincronização (CDI-R), mas foi delineado primariamente para avaliar os efeitos da TRC em comparação com terapia médica otimizada.²⁰⁵ Os resultados do COMPANION demonstram benefício da TRC biventricular em comparação ao tratamento clínico sobre o desfecho clínico combinado (hospitalização ou morte de qualquer causa), mas sugerem que a adição de CDI teria efeito benéfico adicional sobre a mortalidade total. Para pacientes com indicação de CDI, a decisão de adicionar TRC biventricular deve ser baseada nos critérios de indicação descritos acima. Para candidatos à TRC biventricular, o implante concomitante de CDI deve ser individualizado, considerando aspectos como idade e expectativa de vida, etiologia da IC (isquêmica vs. não isquêmica), comorbidades coexistentes e presença de fibrose miocárdica. Nessa decisão, o benefício do uso concomitante do CDI depende do balanço do risco de morte súbita e o risco de morte por outras causas não cardiovasculares.

A Tabela 6.13 traz as recomendações para uso de TRC associada ao CDI.

Tabela 6.12 – Recomendações para uso da terapia de ressincronização cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com IC e disfunção ventricular grave (FEVE < 35%) que permanecem sintomáticos apesar de tratamento farmacológico otimizado em máximas doses toleradas por pelo menos 90 dias e que apresentam ritmo sinusal e morfologia de bloqueio de ramo de esquerdo com duração de complexo QRS ≥ 150 ms, recomenda-se A FAVOR da terapia de ressincronização cardíaca biventricular.	FORTE	ALTA
Em pacientes com IC e disfunção ventricular grave (FEVE < 35%) que permanecem sintomáticos apesar de tratamento farmacológico otimizado em máximas doses toleradas por pelo menos 90 dias e que apresentam ritmo sinusal e morfologia de bloqueio de ramo de esquerdo com duração de complexo QRS entre 130-149 ms, recomenda-se A FAVOR da terapia de ressincronização cardíaca biventricular	FRACA	ALTA
Em pacientes com IC e disfunção ventricular grave (FEVE < 35%) que permanecem sintomáticos apesar de tratamento farmacológico otimizado e que apresentam ritmo sinusal e morfologia de bloqueio de ramo direito ou bloqueio intraventricular inespecífico, recomenda-se CONTRA a terapia de ressincronização cardíaca biventricular.	FORTE	ALTA
Em pacientes com IC e disfunção ventricular grave (FEVE < 35%) que permanecem sintomáticos apesar de tratamento farmacológico otimizado em máximas doses toleradas por pelo menos 90 dias e que apresentam ritmo de fibrilação atrial e morfologia de bloqueio de ramo esquerdo, recomenda-se A FAVOR da terapia de ressincronização cardíaca biventricular, desde que se adotem estratégias que garantam taxas de estimulação biventricular adequada (> 90%).	FORTE	BAIXA
Em pacientes que receberam um marca-passo convencional ou um CDI e que, subsequentemente, desenvolvem IC sintomática com FEVE $\leq 35\%$ apesar da terapia médica otimizada e que têm uma proporção significativa (> 20%) de estímulo de marca-passo no ventrículo direito, recomenda-se A FAVOR da terapia de ressincronização cardíaca biventricular.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com IC e disfunção ventricular (FEVE $\leq 50\%$) com indicação de estimulação ventricular por bloqueio atrioventricular avançado, recomenda-se A FAVOR da terapia de ressincronização cardíaca biventricular para reduzir a morbidade.	FORTE	ALTA

CDI: cardioversor desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca.

Tabela 6.13 – Recomendações para uso da terapia de ressincronização cardíaca associada ao cardiodesfibrilador implantável

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes candidatos a implante de CDI e que tenham critérios de indicação de TRC biventricular, recomenda-se A FAVOR do implante concomitante dos dispositivos.	FORTE	ALTA
Em pacientes candidatos a implante de TRC biventricular, recomenda-se A FAVOR de avaliação de risco individualizada e de tomada de decisão compartilhada para implante concomitante de CDI.	FORTE	MODERADA

CDI: cardioversor desfibrilador implantável; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

6.1.9.3.3. Modalidade de Estimulação do Sistema de Condução

Apesar de estabelecida para reduzir a morbimortalidade em pacientes com ICFer e BRE, a terapia de ressincronização cardíaca biventricular apresenta limitações, como a elevada taxa de pacientes não respondedores e o alto custo. A estimulação do sistema de condução (ESC) é uma técnica emergente que visa a recrutar diretamente o sistema His-Purkinje com um único eletrodo ventricular, ultrapassando o bloqueio de ramo e reproduzindo a ativação elétrica fisiológica do VE. As duas principais modalidades da ESC são a estimulação do feixe de His e a estimulação da área do ramo esquerdo. A ESC tem sido proposta como alternativa à ressincronização biventricular principalmente em pacientes não respondedores ou que apresentam anatomia que desfavorece o implante de eletrodo em seio coronário.

A segurança da ESC tem sido consistentemente demonstrada em registros observacionais de diferentes populações, com taxas de complicações comparáveis às observadas com a ressincronização biventricular.²¹⁹⁻²²¹ ECRs de pequeno porte reforçam o potencial da ESC para desfechos de eficácia. Uma metanálise de sete ECRs comparando ESC vs. ressincronização biventricular demonstrou maior redução na duração de QRS (diferença média, -13 ms; IC95%, -24 a -2; $p = 0,02$), CF NYHA (diferença média, -0,37; IC95%, -0,69 a -0,05; $p = 0,02$) e aumento mais acentuado na FEVE (diferença média, 2,1%; IC95%, 0,2–4,0; $p = 0,03$) nos pacientes randomizados à ESC.²²² Ainda, a taxa de complicações periprocedimento foi numericamente menor no grupo ESC. Entretanto, ao

contrário de estudos anteriores, em ECR de 179 pacientes conduzido nas cinco regiões do Brasil, a ESC foi inferior à biventricular em um desfecho hierárquico de morte, internações por IC, visitas urgentes por IC, e alteração de FEVE em até 12 meses.²²³ Ensaios clínicos com poder para avaliar desfechos clínicos maiores, como mortalidade e internações por IC, estão em andamento.

A Tabela 6.14 traz as recomendações para uso da ESC em pacientes com ICFer.

6.1.9.3.4. Modulação da Contratilidade Cardíaca

A modulação da contratilidade cardíaca é uma terapia que consiste na aplicação de estimulação elétrica no septo do VD durante o período refratário do ciclo cardíaco, com o objetivo de melhorar a contratilidade sem aumentar o consumo de oxigênio miocárdico.²²⁴ Ensaios clínicos de pequeno porte, que incluíram predominantemente pacientes com ICFer e NYHA-III, sugerem um potencial benefício em capacidade funcional e qualidade de vida.^{225,226} No entanto, ainda faltam estudos robustos demonstrando impacto consistente em desfechos clínicos como hospitalizações e morte.

6.1.10. Cardioversor Desfibrilador Implantável

6.1.10.1. Prevenção Secundária de Morte Súbita Cardíaca

A prevenção secundária da morte súbita cardíaca (MSC) com CDIs é respaldada por evidências robustas provenientes de grandes ECRs, os quais consolidaram seu uso como padrão terapêutico em sobreviventes de arritmias ventriculares

Tabela 6.14 – Recomendações para uso da estimulação do sistema de condução

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes sintomáticos com fração de ejeção $\leq 35\%$, bloqueio do ramo esquerdo, QRS ≥ 150 ms e em terapia otimizada, mas nos quais a ressincronização biventricular não puder ser obtida, recomenda-se A FAVOR da estimulação do sistema de condução.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com indicação de ressincronização biventricular, recomenda-se A FAVOR da estimulação do sistema de condução como alternativa de forma de estimulação.	FRACA	BAIXA

malignas. Três estudos fundamentais compõem essa base de evidência: o AVID (*Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*),²²⁷ o CIDS (*Canadian Implantable Defibrillator Study*)²²⁸ e o CASH (*Cardiac Arrest Study Hamburg*).²²⁹

O AVID, publicado em 1997, é maior desses estudos e incluiu 1.016 pacientes que sobreviveram a parada cardíaca por fibrilação ventricular (FV) ou apresentaram taquicardia ventricular (TV) sustentada sintomática. A FEVE era $\leq 40\%$ em todos os participantes. Os pacientes foram randomizados para receber CDI ou terapia medicamentosa com amiodarona. O estudo foi interrompido precocemente devido ao claro benefício do CDI, que reduziu a mortalidade total em 29%. Uma metanálise desses três estudos demonstrou uma redução combinada de 28% na mortalidade total com o CDI, com benefício mais pronunciado em pacientes com FEVE $< 35\%$.²³⁰

Em pacientes com síncope de origem indeterminada com indução de TV hemodinamicamente instável no estudo eletrofisiológico, o CDI pode ser considerado, embora os estudos clínicos que embasam essa recomendação sejam limitados.

6.1.10.2 Prevenção Primária de Morte Súbita Cardíaca

A prevenção primária de MSC em pacientes com ICFer vem sendo amplamente realizada na prática clínica nas últimas décadas. Diferentemente da prevenção secundária, aqui o dispositivo é implantado antes da ocorrência de qualquer evento arritmico sustentado. Diversos ECRs moldaram essa prática, com ênfase na estratificação por FEVE e classe funcional.

O estudo MADIT-I (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial I*) foi pioneiro e investigou pacientes com infarto prévio, FEVE $\leq 35\%$, TV não sustentada e estudo eletrofisiológico (EEF) positivo para TV sustentada. Os participantes foram randomizados para CDI ou amiodarona, e observou-se redução de 54% na mortalidade com CDI.²³¹ O MUSTT (*Multicenter Unsustained Tachycardia Trial*) reforçou o papel do EEF em pacientes com cardiopatia isquêmica, FEVE $\leq 40\%$ e TV não sustentada. O grupo tratado com CDI teve redução significativa de MSC (RR 0,24; $p < 0,001$).²³² O MADIT-II simplificou a estratificação ao excluir a necessidade de TV não sustentada ou EEF. Pacientes com FEVE $\leq 30\%$ e infarto prévio foram randomizados para CDI ou tratamento convencional. O CDI reduziu a mortalidade total em 31% (HR 0,69; $p = 0,016$).²³³ O estudo CABG Patch (*Coronary Artery Bypass Graft Surgery with/without Simultaneous Epicardial Patch for Automatic Implantable Cardioverter Defibrillator*), no entanto, não mostrou benefício de implante de CDI profilático em pacientes com FEVE $\leq 35\%$ submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica eletiva.²³⁴

Dois ECRs não demonstraram redução de mortalidade total com implante de CDI precoce em pacientes infartados (nos primeiros 40 dias),^{235,236} Em 2005, o estudo SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*), que envolveu 2.521 pacientes com IC (isquêmica ou não) em CF da NYHA II ou III e FEVE $\leq 35\%$, mostrou redução de 23% na mortalidade com CDI, sendo o maior estudo de prevenção primária.²³⁷ Por fim, o estudo DANISH (*Danish Study to Assess the Efficacy of Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients with*

Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality) reavaliou o benefício do CDI na IC de etiologia não isquêmica. Embora a mortalidade total não tenha sido reduzida, a MSC foi significativamente menor no grupo CDI (4,3% vs. 8,2%).²³⁸ A análise de subgrupos por idade sugeriu benefício em pacientes mais jovens (< 59 anos).

6.1.10.3. Seleção de Pacientes para Terapia com Desfibrilador

A fração de ejeção, embora amplamente utilizada, tem capacidade preditiva limitada como único critério para indicação de CDI, principalmente em IC de origem não isquêmica. A presença de fibrose miocárdica avaliada por RMC com avaliação de realce tardio tem se mostrado um marcador de risco arritmico em estudos observacionais. Uma metanálise de 29 estudos com quase 3.000 pacientes mostrou forte associação entre fibrose e eventos arritmicos.²³⁹ Coortes recentes sugerem que a presença de fibrose prediz melhor o risco do que a FEVE isoladamente, e um modelo integrando fibrose com faixas de FEVE foi significativamente superior ao uso isolado da FEVE,²⁴⁰ entretanto não existem estudos randomizados a partir da detecção de realce tardio pela RM. Outros marcadores de risco incluem diâmetro diastólico final do VE > 73 mm, presença de ventilação periódica em teste ergoespirométrico, TV não sustentada > 10 batimentos ao Holter e níveis elevados de PNs.^{241,242}

Recentemente, a avaliação genética também tem se mostrado cada vez mais relevante. Mutações patogênicas de alto risco (em especial nos genes laminina A/C [LMNA], *phospholamban* [PLN], filamina C [FLNC], *desmoplakina* [DSP] e *RNA binding motif protein* [RBM20]) estão associadas a MSC, mesmo em pacientes com FEVE $> 35\%$. Identificar essas mutações permite individualizar a indicação de CDI e orientar o rastreio familiar.⁵⁴

A Tabela 6.15 traz as recomendações para implante de CDI.

6.1.10.4. Programação do Desfibrilador

A correta programação do CDI é essencial para evitar estimulação desnecessária e choques inapropriados. Nas bradiarritmias, opta-se por estimulação atrial com intervalo atrioventricular prolongado para evitar estimulação ventricular e dissincronia.²⁴³ Quando a estimulação ventricular é inevitável e frequente, considera-se a indicação de TRC, estimulação fisiológica ou septal profunda.

Nas taquiarritmias, habitualmente recomenda-se: (1) programação de zonas de estimulação antitaquicardia (ATP, do inglês *anti-tachycardia pacing*) antes de choque em TV monomórfica; (2) ATP durante o carregamento do choque em FV; (3) frequência > 200 bpm para iniciar choques em FV; (4) tempos de detecção prolongados para evitar terapias inapropriadas. Estudos como o MADIT-RIT (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial – Reduce Inappropriate Therapy*) mostraram que a programação conservadora com maior tempo de detecção e frequências mais altas reduz choques desnecessários e melhora a sobrevida.²⁴⁴

Diretrizes

Tabela 6.15 – Recomendações para implante de cardioversor desfibrilador implantável

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Prevenção secundária		
Em pacientes sobreviventes de parada cardíaca devido à fibrilação ou taquicardia ventricular sustentada com instabilidade hemodinâmica grave, excluindo-se causa totalmente reversível, recomenda-se A FAVOR do implante de CDI para a prevenção secundária de morte súbita cardíaca.	FORTE	ALTA
Prevenção primária		
Em pacientes com disfunção sistólica (FEVE $\leq$ 35%) sintomática em classe funcional II-III da NYHA, <u>de etiologia isquêmica</u> , pelo menos 40 dias após infarto e 90 dias após cirurgia de revascularização miocárdica, com terapêutica otimizada e boa expectativa de vida em 1 ano, recomenda-se A FAVOR do implante de CDI para a prevenção primária de morte súbita cardíaca.	FORTE	ALTA
Em pacientes com disfunção sistólica (FEVE $\leq$ 30%) em classe funcional I da NYHA, <u>de etiologia isquêmica</u> , pelo menos 40 dias após infarto e 90 dias após cirurgia de revascularização miocárdica, com terapêutica otimizada e boa expectativa de vida em 1 ano, recomenda-se A FAVOR do implante de CDI para a prevenção primária de morte súbita cardíaca.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com disfunção sistólica (FEVE $\leq$ 35%) sintomática em classe funcional II-III da NYHA, <u>de etiologia não isquêmica</u> , com terapêutica otimizada e com boa expectativa de vida em 1 ano, recomenda-se A FAVOR de avaliação individualizada de risco para decisão de implante de CDI para prevenção primária de morte súbita cardíaca.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com disfunção sistólica (FEVE $\leq$ 35%) sintomática em classe funcional II-III da NYHA, <u>de etiologia não isquêmica</u> , com terapêutica otimizada e boa expectativa de vida em 1 ano, recomenda-se A FAVOR do implante de CDI para a prevenção primária de morte súbita cardíaca em pacientes com marcadores de risco para morte súbita*.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com miocardiopatia dilatada e FEVE entre 36% e 50% e boa expectativa de vida em 1 ano, recomenda-se A FAVOR do implante de CDI para a prevenção primária de morte súbita cardíaca em pacientes com genótipos arritmogênicos associados a outros marcadores de risco*.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com disfunção sistólica (FEVE $\leq$ 35%) sintomática em classe funcional II-III (NYHA), <u>de etiologia não isquêmica</u> , com terapêutica otimizada e boa expectativa de vida em 1 ano, recomenda-se A FAVOR do implante de CDI para a prevenção primária de morte súbita cardíaca independente da estratificação de risco individualizada.	FRACA	ALTA
Em pacientes com infarto recente (< 40 dias); ou cirurgia de revascularização miocárdica recente (< 60 dias); ou classe funcional IV da NYHA refratária e sem perspectiva de transplante, TRC ou suporte circulatório durável; ou expectativa de vida < 1 ano, recomenda-se CONTRA implante de CDI para a prevenção primária ou secundária de morte súbita cardíaca.	FORTE	MODERADA

* Marcadores de risco: idade < 59 anos, presença de fibrose miocárdica pela técnica de realce tardio na ressonância magnética cardíaca, taquicardia ventricular não sustentada ou alta carga arritmica em Holter, genótipos específicos associados a alto risco arritmico. CDI: cardioversor desfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

6.1.10.5. Tipos de Desfibriladores

A escolha do tipo de CDI deve ser individualizada. Os principais tipos são:

- CDI transvenoso tradicional: mais comum, com eletrodos intracavitários e possibilidade de ATP e estimulação antibradicardia;

- CDI subcutâneo (CDI-S): indicado em pacientes sem necessidade de estimulação, com histórico de infecção ou dificuldade de acesso venoso. Não realiza ATP;
- CDI extravascular: tecnologia emergente com eletrodo posicionado no espaço retroesternal. Ainda não disponível no Brasil.

A decisão entre os tipos deve considerar idade, anatomia, comorbidades, presença de bloqueios de ramo, histórico de infecção e expectativa de estimulação ventricular.

É importante ressaltar que a indicação deve sempre considerar o contexto clínico, risco individual de MSC, expectativa de vida e integração com outras modalidades terapêuticas como TRC, reabilitação cardíaca e acompanhamento multidisciplinar.^{245,246}

6.2. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

6.2.1. Introdução

A ICFeP corresponde a aproximadamente 50% dos casos de IC, com tendência à prevalência crescente em relação à ICFeR. Esse fenômeno está relacionado ao aumento das taxas de envelhecimento da população e das elevadas cargas de doença metabólica e hipertensiva registradas na atualidade, que são fatores fisiopatogênicos preponderantes dessa síndrome.^{63,247,248}

A mortalidade anual para pacientes com ICFeP é de aproximadamente 15% e, para os que foram hospitalizados, é de até 26%, com taxa de hospitalização em média de 1,4 vez por ano.^{249,250}

6.2.2. Fisiopatologia dos Sintomas

A disfunção endotelial causada por processos inflamatórios crônicos de baixa intensidade é a base para o desenvolvimento da ICFeP. Essa concepção está embasada em estudos observacionais que associam níveis elevados de marcadores inflamatórios, como: interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa, do inglês, *tumor necrosis factor*), proteína supressora de tumorigenicidade solúvel 2 (sT2, do inglês, *soluble suppression of tumorigenicity 2*) e pentraxina 3 no soro de pacientes com a síndrome.²⁵¹ Além do miocárdio, essa disfunção também afeta os vasos sanguíneos periféricos, vasculatura pulmonar, os músculos esqueléticos e o rim.

É importante salientar que o atual entendimento fisiopatológico da ICFeP a caracteriza como uma condição sistêmica, envolvendo disfunção endotelial e de múltiplos órgãos.²⁵² Evidências recentes indicam que, entre as várias comorbidades que contribuem para o processo supracitado, a obesidade tem papel central. O desarranjo impulsionado pelo tecido adiposo disfuncional se dissemina através de adipocinas alteradas, promovendo sinalização endócrina e parácrina ao endotélio. No miocárdio, há uma transcrição do fenômeno a partir do endotélio, determinando perda da elasticidade e remodelamento que contribui para a disfunção diastólica do VE e gera o substrato fisiopatológico para os sintomas e eventos clínicos da ICFeP.^{253,254}

6.2.3. Características Clínicas, Comorbidades e Fenótipos

6.2.3.1. Características Clínicas

A dispneia é a apresentação clínica mais frequente na ICFeP, com cerca de 2/3 dos pacientes tendo sinais de

congestão e 1/3 apresentando dispneia sem congestão visível. As comorbidades (doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], anemia, fragilidade, FA) são altamente prevalentes, influenciando o quadro clínico e a avaliação. A dispneia multifatorial exige abordagem etiológica ampla, pois o tratamento específico da ICFeP pode melhorar os resultados. Descompensações agudas ocorrem em até metade dos pacientes, muitas vezes relacionadas a hipertensão, arritmia, não adesão terapêutica ou outros estressores.⁶³

6.2.3.2 Comorbidades Cardíacas e Não Cardíacas

A presença de DAC associa-se a mau prognóstico, e sua investigação precoce deve ser considerada. A presença de insuficiência mitral na ICFeP tem sido demonstrada como uma nova condição que acentua os sintomas e, nas formas graves, ela pode ser tratada por via percutânea, em casos selecionados.²⁵⁵ A incompetência cronotrópica já foi demonstrada em pacientes com ICFeP e pode ser agravada pelo uso dos BB e acentuar a incapacidade funcional. A dissincronia cardíaca induzida por implante de marca-passo de estimulação ventricular pode se associar à piora da capacidade funcional e até queda da FEVE.²⁵⁵ A hipertensão arterial é uma condição de elevada prevalência na ICFeP e está fortemente associada a piores desfechos. A redução da PAS para valores inferiores a 130 mmHg, associa-se à redução das hospitalizações.²⁵⁵

O DM está associado ao desenvolvimento de ICFeP e impacta o prognóstico negativamente. A obesidade também tem fundamental papel fisiopatológico, contribuindo para a ativação neuro-hormonal, sobrecarga hemodinâmica, estresse oxidativo, inflamação crônica de baixa intensidade e fibrose. O fenótipo da ICFeP associada à obesidade é hoje reconhecido como altamente prevalente e clinicamente relevante, havendo evidências recentes que o seu tratamento tem impacto na redução de desfechos clínicos (vide tratamento da obesidade na ICFeP). A anemia e a deficiência de ferro também têm impacto negativo sobre os desfechos em pacientes com ICFeP, embora ainda não haja evidências quanto ao benefício da correção dessas alterações através de estudos clínicos. Já a disfunção renal, mesmo que leve, tem se mostrado um marcador prognóstico importante e está associada à progressão da doença. Estudos ecocardiográficos mostram que essa condição se relaciona com o aumento das pressões de enchimento ventricular. Além disso, a TFG e a presença de albuminúria têm sido utilizadas para identificar subgrupos de maior risco.²⁵⁵

Dessa forma, o tratamento das comorbidades desempenha um papel central na abordagem do paciente com ICFeP, uma vez que essas condições frequentemente contribuem para a progressão da doença e para o agravamento dos sintomas. Embora a abordagem detalhada de cada comorbidade extrapole o escopo deste documento, recomenda-se seguir diretrizes e consensos específicos disponíveis para seu tratamento adequado.

6.2.3.3. Fenotipagem da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

A partir da visão contemporânea da grande heterogeneidade clínica dos portadores de ICFeP, têm

sido elaborados diferentes estudos empregando diversas metodologias com o uso de ferramentas estatísticas e empregando *machine learning*, identificando múltiplos fenótipos, sendo que vários estudos confluem para um cenário de três tipos distintos de fenótipos: o primeiro é constituído por indivíduos jovens, com geometria do VE e pressões de enchimento normais, além de rigidez arterial e níveis do PN dentro da normalidade. Um segundo grupo é composto por predomínio de mulheres idosas, com FA. Um terceiro grupo é caracterizado por uma forma cardiometabólica, exibindo maior número de comorbidades, com mais obesos, diabéticos e muito sintomáticos.^{256,257}

6.2.4. Condições Mimeticadoras de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

Entre os pacientes com ICfEp, existe um subgrupo que apresenta etiologias específicas usualmente ligadas a anormalidades genéticas e, portanto, mecanismos fisiopatológicos distintos e também potenciais alvos terapêuticos personalizados. Esses casos, denominados fenótipos específicos ou mimeticadores da ICfEp, estão associados principalmente a miocardiopatias infiltrativas ou hipertrófica com manifestações clínicas e desfechos característicos. Frente a esse cenário, é de extrema importância que o clínico, diante de qualquer paciente com diagnóstico de ICfEp, investigue sinais de alerta (*red flags*) para etiologias específicas: clínicos, eletrocardiográficos ou ecocardiográficos.^{258,259} Complementarmente, exames como a RMC, testes genéticos e, em casos selecionados, a biopsia endomiocárdica, podem ser necessários para o preciso diagnóstico etiológico correto. Esses fenótipos mimeticadores costumam se manifestar em indivíduos com menos de 60 anos, idade na qual a forma primária da ICfEp é incomum. A AC pode acometer também pacientes mais idosos, principalmente a forma *wild type*.²⁶⁰

A história clínica detalhada é fundamental, com foco especial nos antecedentes familiares, como MSC precoce, implante de marca-passo e presença de IC ou cardiopatias em parentes jovens. Essas informações ajudam a caracterizar adequadamente o fenótipo clínico. A Figura 3.3, do Capítulo 3, sintetiza as principais cardiomiopatias que mimetizam a ICfEp.²⁶⁰

Uma outra condição que pode se apresentar de forma semelhante à ICfEp é a IC de alto débito. Esse quadro também pode ocorrer sem dilatação das câmaras cardíacas e caracteriza-se por um débito cardíaco superior a 8 L/min em repouso ou índice cardíaco acima de 4 L/min/m². Essa condição geralmente está associada ao aumento do metabolismo corporal, o que leva a uma maior demanda por débito cardíaco, vasodilatação arteriolar, aumento do retorno venoso e maior consumo de oxigênio, com redução da resistência vascular periférica.²⁶¹ As principais etiologias de IC de alto débito são doenças hepáticas, fístulas arteriovenosas, hipertireoidismo, deficiência de tiamina e sepse. O reconhecimento dessas condições é importante para evitar erros diagnósticos e definir o tratamento adequado.²⁵⁵

6.2.5. Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

O fluxograma geral para diagnóstico da IC, comentado no Capítulo 3, deve identificar a maioria dos pacientes. No entanto, um percentual de pacientes portadores de ICfEp sem exibir congestão inequívoca pode não ser identificado pelo emprego daquele fluxograma diagnóstico e, caso os sintomas e a suspeita clínica persistam, devem ser abordados pelo emprego de escores de probabilidade da presença da ICfEp. Os escores H₂FPEF (do inglês, *heavy, hypertensive, atrial fibrillation, pulmonary hypertension, elder, and filling pressures*) e HFA-PEFF (do inglês, *heart failure association – pre-test assessment, echocardiographic and natriuretic peptide biomarkers, functional testing, and final etiology*) foram desenvolvidos e validados para prever probabilidade para o diagnóstico da ICfEp e são ferramentas importantes para os dilemas diagnósticos.^{41,262}

Em um estudo recente que utilizou um modelo de aprendizado de máquina (*machine learning*), comparou-se o desempenho do sistema de pontuação clínica H₂FPEF com o escore HFA-PEFF, para prever o prognóstico de pacientes com ICfEp. O escore H₂FPEF teve desempenho diagnóstico superior, com área sob a curva maior (0,845; IC95% 0,810–0,875) em comparação com o escore HFA-PEFF (0,710; IC95% 0,659–0,756), com uma diferença de -0,134 (IC95% -0,177 a -0,094; *p* < 0,001)³. Dessa forma, recomenda-se o uso preferencial do escore H₂FPEF para a avaliação dos pacientes suspeitos de ICfEp (Figura 6.4 e Quadro 6.3), sendo que quando as pontuações dos escores forem intermediárias, indica-se a realização de testes de estresse diastólico com esforço físico durante ecocardiograma e ou cateterismo cardíaco para definir o diagnóstico de forma mais precisa^{41,262} (Figura 6.4).

Novos parâmetros ecocardiográficos, em especial o índice e deformação miocárdica ou *strain* do átrio esquerdo (AE *strain*), foram incorporados às diretrizes mais recentes da American Society of Echocardiography (2025)^{263,264} como ferramentas adicionais na avaliação da função diastólica e no diagnóstico da ICfEp. O *strain* de reservatório do átrio esquerdo (AER *strain*) reflete a complacência atrial e se correlaciona inversamente com a pressão de enchimento do VE, apresentando valor prognóstico independente. Além disso, o índice combinado AER *strain*/E/e' foi descrito como o preditor não invasivo mais robusto de pressões elevadas de enchimento, sobretudo em pacientes com fração de ejeção preservada.

A Tabela 6.16 traz a recomendação para o emprego do escore de probabilidade em pacientes com suspeita de ICfEp.

6.2.6. Tratamento Farmacológico

6.2.6.1. Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 em Pacientes com Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada

Os iSGLT₂ foram estudados em dois grandes ensaios randomizados na ICfEp e ICfElr, ou seja, FEVE superior a 40%. O estudo EMPEROR-Preserved utilizou a empagliflozina vs.

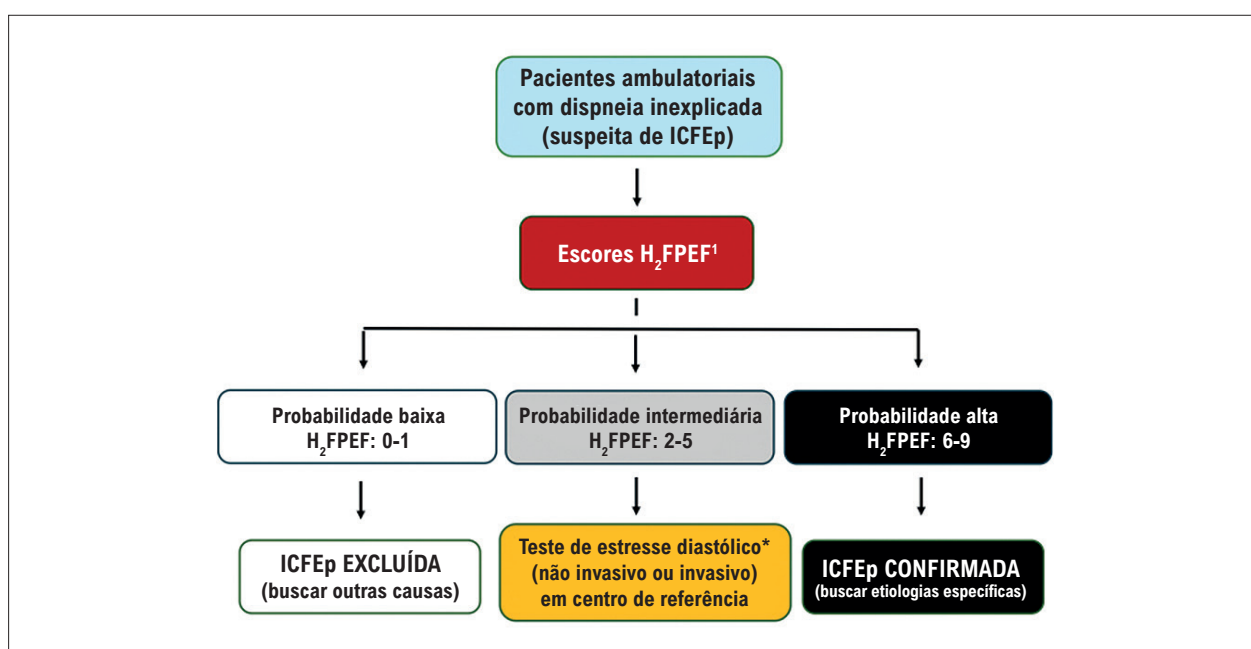


Figura 6.4 – Fluxograma para diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. *Teste de estresse diastólico não invasivo realizado com ecocardiograma; teste de estresse diastólico invasivo realizado com medidas de pressão em artéria pulmonar e capilar pulmonar durante exercício. ¹ Consultar Quadro 6.3. ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; H₂FPEF: heavy, hypertensive, atrial fibrillation, pulmonary hypertension, elder, and filling pressures.

Quadro 6.3 – Escore H₂FPEF para o diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Variável clínica	Características	Pontos
H ₂ – Obesidade (<i>Heavy</i>)	IMC > 30 kg/m ²	2
H ₂ – Hipertensão	Dois ou mais anti-hipertensivos	1
F – Fibrilação atrial	Paroxística ou persistente	3
P – Hipertensão pulmonar	PSAP > 35 mmHg (ecocardiograma)	1
E – Idade avançada (<i>Elderly</i>)	Idade > 60 anos	1
F – Pressões de enchimento (<i>Filling pressures</i>)	E/e' > 9	1

IMC: índice de massa corporal; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar. Adaptado de Reddy et al.⁴¹

Tabela 6.16 – Recomendações para diagnóstico e tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes ambulatoriais com dispneia inexplicada e suspeita de ICFeP, recomenda-se A FAVOR da aplicação do escore H ₂ FPEF para melhorar a acurácia diagnóstica	FORTE	MODERADA
Em pacientes com ICFeP sintomáticos, recomenda-se A FAVOR do uso de iSGLT2, empagliflozina ou dapagliflozina, para reduzir o desfecho combinado de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca.	FORTE	ALTA
Em pacientes com ICFeP sintomáticos, com TFG ≥ 25 mL/min/1,73 m ² e potássio sérico ≤ 5,0 mEq/L, recomenda-se A FAVOR do uso de antagonistas dos receptores de mineralocorticoides, espironolactona ou finerenona para a redução de hospitalizações e eventos de piora da insuficiência cardíaca.	FORTE	ALTA

Diretrizes

Em pacientes com ICFeP, recomenda-se A FAVOR do uso de diuréticos, preferencialmente os de alça, para alívio dos sinais/sintomas de congestão.

Em pacientes com ICFeP sintomáticos e em ritmo sinusal, recomenda-se CONTRA o uso de medicação bradicardizante para atingir a meta de < 70 bpm.

FORTE

BAIXA

FORTE

MODERADA

ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; H₂FPEF: heavy, hypertensive, atrial fibrillation, pulmonary hypertension, elder, and filling pressures; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; TFG: taxa de filtração glomerular.

placebo numa população com ICFeP, sintomática (NYHA II-IV), com doença cardíaca estrutural e NT-proBNP > 300 pg/mL (ou > 900 pg/mL, caso o paciente fosse portador de fibrilação atrial) ou se tivessem tido uma hospitalização por IC nos últimos 12 meses, demonstrando uma redução de risco relativo (RRR) de 21% para o desfecho primário de tempo para morte cardiovascular ou hospitalização por IC, a favor do grupo da empagliflozina (HR 0,79; IC95% 0,69-0,90). Esse desfecho primário foi predominantemente positivo às custas de uma redução de hospitalizações por IC de 27% (HR 0,73; IC95 0,61-0,88), já que a tendência de redução do tempo para a morte cardiovascular não teve significância estatística (HR 0,91; IC95% 0,76-1,09).¹⁵¹

O segundo estudo, o DELIVER, dessa vez usando a dapagliflozina como iSGLT₂, numa população praticamente idêntica à do EMPEROR-Preserved (exceto pelo fato de que os pacientes com FA deveriam ter NT-proBNP > 600 e pelo clearance de creatinina < 25 mL/min ter sido critério de exclusão, ao passo que, no EMPEROR-Preserved, esse valor era < 20 mL/min) teve como desfecho primário morte cardiovascular ou piora da IC (definida como hospitalização ou visita a emergência por descompensação da IC) e mostrou uma RRR de 18% (HR 0,82; IC95% 0,73-0,92), também às custas de uma redução de 21% no número de pacientes que descompensaram da IC (HR 0,79; IC95% 0,69-0,91), visto que mais uma vez a redução de morte cardiovascular não teve relevância estatística (HR 0,88; IC95% 0,74-1,05).¹⁵¹

Além de seus desfechos primários, ambos os estudos demonstraram melhora significativa de qualidade de vida e redução de NT-proBNP nos pacientes que foram submetidos ao uso dos iSGLT₂.^{151,152,265}

Posteriormente a esses ensaios já citados, metanálises e revisões sistemáticas reforçam os achados de que os iSGLT₂ são drogas efetivas nos pacientes com ICFeP, reduzindo o desfecho combinado de morte cardiovascular e piora da IC, principalmente às custas desse último.^{154,266-269} Além dos dados citados, outra metanálise mostrou melhora de qualidade de vida relacionada à saúde e à capacidade funcional em pacientes com IC, independentemente da fração de ejeção e da presença ou não de diabetes, reforçando o papel dessa classe em pacientes com ICFeP.²⁷⁰

As recomendações para emprego de iSGLT2 em pacientes com ICFeP constam da Tabela 6.16.

6.2.6.2. Antagonistas dos Receptores de Mineralocorticoides

O estudo TOPCAT²⁷¹ randomizado e duplo-cego investigou os efeitos da espironolactona em 3.445 pacientes com IC sintomática e FEVE ≥ 45% para receber espironolactona (15 a 45 mg diariamente) ou placebo. O desfecho primário foi

um composto de morte por causas cardiovasculares, parada cardíaca abortada ou hospitalização para tratamento de IC. Em acompanhamento médio de 3,3 anos, não houve redução estatisticamente significativa, no desfecho primário (HR 0,89; IC95% 0,77-1,04; p = 0,14). Houve redução na hospitalização por IC (HR 0,83; IC95% 0,69-0,99, p = 0,04). Efeitos adversos de hipercalemia e aumento dos níveis de creatinina foram mais comuns no grupo em uso da espironolactona, porém sem aumento de eventos clínicos, incluindo necessidade de diálise ou morte devido à hipercalemia. Uma análise *post hoc*²⁷² mostrou eficácia nas Américas (HR 0,82; IC95% 0,69-0,98) mas não na Rússia-Geórgia (HR 1,10; IC95% 0,79-1,51;). Além disso, outra análise *post hoc*¹³⁸ sugeriu que a eficácia potencial da espironolactona era maior na extremidade inferior do espectro da FEVE.

A finerenona é um antagonista do receptor mineralocorticoide não esteroide com propriedades físico-químicas diferentes dos esteroidais (mais seletivo ao receptor, meia-vida mais curta e com distribuição balanceada no rim e miocárdio). Seu papel no tratamento de pacientes com IC foi avaliado recentemente.

O FINEARTS-HF¹³⁹ estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, examinou a eficácia e a segurança da finerenona em pacientes com IC e FEVE ≥ 40%. Os desfechos primários foram morte cardiovascular e eventos totais de IC (hospitalizações/visitas a emergência), e os desfechos secundários foram: eventos totais de IC, classe NYHA em 12 meses, qualidade de vida pelo escore Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Total Symptom Score (KCCQ-TSS) em 6, 9 e 12 meses, composto de desfechos renais (injúria aguda, início de diálise ou transplante renal) e mortalidade por todas as causas. Cerca de 6 mil pacientes foram randomizados para finerenona ou placebo, média de 72 anos, 45% mulheres, 69% NYHA II, FEVE média 53%, TFG 62 mL/min, 41% diabéticos, 87% em uso de diuréticos de alça, 70% em uso de IECA ou BRA, 14% em uso de iSGLT2. O efeito do tratamento com finerenona foi examinado em análises preespecificadas de acordo com as categorias de FEVE (<50%, ≥ 50% a < 60% e ≥ 60%) e com FEVE como uma variável contínua. Entre os pacientes com IC e uma fração de ejeção preservada, a finerenona reduziu o risco do desfecho composto primário de morte cardiovascular e eventos de IC total, reduziu os eventos de IC total e melhorou o estado geral de saúde. A finerenona reduziu o risco de morte cardiovascular e eventos totais de IC consistentemente em todas as categorias de FEVE (FEVE < 50% razão de taxas, 0,84 [IC95% 0,68-1,03]; FEVE ≥ 50% a < 60% razão de taxas, 0,80 [IC95% 0,66-0,97]; e FEVE ≥ 60% razão de taxas, 0,94 [IC95% 0,70-1,25]; p interação = 0,70).²⁷³

Uma recente metanálise²⁷⁴ envolvendo oito estudos demonstrou que os ARM, incluindo aqui a espironolactona e a finerenona, não reduzem o risco de morte total ou cardiovascular, mas reduzem as taxas de hospitalização por IC (RR 0,87, IC95% 0,77–0,89) ou eventos de piora da IC (RR 0,83, IC95% 0,77–0,89) em pacientes com ICfEr e ICfEp.

A Tabela 6.16 traz a recomendação para emprego de antagonistas dos receptores de mineralocorticoides em pacientes com ICfEp.

6.2.6.3. Tratamento da Obesidade

A obesidade predispõe à ICfEr e principalmente à ICfEp,^{275–277} especialmente em mulheres.²⁷⁸ A distribuição da gordura corporal relaciona-se mais com a ICfEp que o IMC.^{279,280} A obesidade dificulta o diagnóstico da IC, podendo ser causa de dispneia sem IC, e traz dificuldades na avaliação clínica, já que o ingurgitamento jugular nem sempre é visível no obeso. Os PNs frequentemente são mais baixos,^{281,282} e as medidas de congestão ecocardiográficas são subestimadas.^{282,283} Obesos toleraram menos e pioraram a função renal com a descongestão.²⁸⁴

Pequenos ECRs mostraram que, em obesos idosos com ICfEp, restrição calórica e exercícios físicos aeróbicos produzem significativa melhora na capacidade funcional (VO₂ pico) e na qualidade de vida. A adição de exercícios resistidos não acrescentou melhora nesses desfechos.^{285–287} Coortes retrospectivas mostraram que a cirurgia bariátrica reduziu a hospitalização por IC e a mortalidade cardiovascular.^{288–293} O análogo de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) liraglutida não mostrou benefícios em pacientes com IC, e ainda há incertezas quanto à sua segurança nesses pacientes.^{294,295}

O estudo STEP-HFpEF randomizou 529 pacientes com ICfEp e IMC ≥ 30 para injeções semanais de semaglutida (2,4 mg) ou placebo por 52 semanas. O desfecho primário de melhora no KCCQ-CCS foi, em média, 7,8 pontos a mais para a semaglutida (média de 16,6 pontos $\times$ 8,7 pontos para o placebo; IC95% 4,8–10,9; $p < 0,001$), e a média de redução de peso foi de 13,3% com a semaglutida $\times$ 2,6% com placebo (diferença média estimada em -10,7%, IC95% -11,9 a -9,4; $p < 0,001$). A média no teste de caminhada de 6 minutos foi de 21,5 m a mais com a semaglutida $\times$ 1,2 m placebo (média da diferença 20,3 m, IC95% 8,6–32,1; $p < 0,001$). A redução da PCRus foi significativamente maior no grupo da semaglutida, e os eventos adversos sérios mais frequentes no grupo placebo.²⁹⁶ Resultados consistentes para FEVE 45–49%, 50–59% e $\geq 60\%$.^{154,297}

O estudo STEP-HFpEF-DM randomizou 616 pacientes com ICfEp, IMC ≥ 30 e DM2 para semaglutida $\times$ placebo, com resultados semelhantes. A semaglutida melhorou o KCCQ-CCS (13,7 pontos vs. 6,4 pontos no grupo placebo; diferença média de 7,3 pontos; IC95% 4,1–10,4; $p < 0,001$) e reduziu o peso (-9,8% semaglutida vs. -3,4% placebo, diferença estimada -6,4%; IC95% -7,6 a -5,2; $p < 0,001$).²⁹⁸ A análise *post hoc* de quatro ECRs com semaglutida $\times$ placebo, totalizando 22.282 pacientes, avaliou os 3.743 que tinham ICfEp. Nesse grupo, a semaglutida reduziu o risco do desfecho composto de morte cardiovascular ou eventos de piora da IC (5,4% semaglutida $\times$ 7,5% placebo; HR 0,69; IC95% 0,53–0,89; $p = 0,0045$) e de

eventos de piora da IC isoladamente (2,8% vs. 4,7%; HR 0,59; IC95% 0,41–0,82; $p = 0,0019$). Não houve diferença para morte cardiovascular isoladamente. Houve menos eventos adversos sérios de segurança com a semaglutida, sem atingir significância estatística.²⁹⁹ Contudo, vale ressaltar que essa análise incluiu os dados dos estudos SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity*) e FLOW (*Effect of Semaglutide Versus Placebo on Progression of Renal Impairment in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease*), o que pode implicar em viés, tendo em vista que não foram desenhados especificamente para desfechos de IC.

O ECR SUMMIT (*Situation Management with Medications Intended for Targeting HFpEF*) comparou tirzepatida (agonista de ação prolongada do polipeptídeo insulínico dependente de glicose [GLP, do inglês *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*] e dos receptores GLP-1) ao placebo em 731 pacientes com IC, FEVE $\geq 50\%$ e IMC ≥ 30 , por pelo menos 52 semanas. Desfecho composto de morte cardiovascular ou eventos de piora da IC ocorreu em 9,9% com a tirzepatida vs. 15,3% placebo (HR 0,62; IC95% 0,41–0,95; $p = 0,026$), às custas de eventos de piora da IC. A variação média no KCCQ-CCS foi de 19,5 $\pm$ 1,2 para tirzepatida e 12,7 $\pm$ 1,3 para placebo (diferença entre grupos 6,9; IC95% 3,3–10,6; $p < 0,001$). Houve redução significativa do peso (-13,9 $\pm$ 0,4% $\times$ -2,2 $\pm$ 0,5; $p < 0,001$), da PCRus (-38,8 $\pm$ 4,5 $\times$ -5,9 $\pm$ 5,3; $p < 0,001$) e aumento médio na distância percorrida em 6 minutos de 18,3 m (IC95% 9,9–26,7; $p < 0,001$) para tirzepatida. A tirzepatida reduziu o risco de eventos de piora da IC requerendo hospitalização ou uso de medicações endovenosas nos serviços de urgência (HR 0,41; IC95% 0,22–0,75; $p = 0,004$).^{300,301}

A Tabela 6.17 traz as recomendações para o tratamento da obesidade em pacientes com ICfEp.

6.2.6.4. Outras Drogas no Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Bloqueador dos Receptores da Angiotensina, Inibidor da Neprililina e do Receptor de Angiotensina, Betabloqueadores

ECRs com IECA e com BRAs não demonstraram benefício na redução do desfechos clínicos em pacientes com ICfEp.^{302,303} Em uma subanálise do programa CHARM, o candesartan em pacientes com FEVE $\geq 50\%$ não reduziu o desfecho combinado de morte cardiovascular e hospitalização por IC (HR 0,95; IC95% 0,79–1,14).¹⁶¹ De forma consistente, a revisão sistemática do grupo Cochrane não encontrou associação entre o uso de IECA ou BRA e a redução de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou melhora da qualidade de vida.³⁰⁴

A análise combinada dos estudos PARAGON-HF e PARADIGM-HF sugeriu que o sacubitril-valsartana apresenta efeito neutro nos desfechos relacionados a IC em pacientes com FEVE mais elevada.¹⁴¹ Em uma metanálise em rede incluindo os estudos PARAMOUNT-HF e PARAGON-HF, o sacubitril-valsartana não reduziu o desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (HR 0,89; IC95% 0,66–1,20) em pacientes com ICfEp, comparado ao valsartana.¹⁴² Uma outra análise combinando os estudos PARAGLIDE-HF e

Diretrizes

Tabela 6.17 – Recomendações para tratamento da obesidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com ICFEp, recomenda-se A FAVOR de restrição calórica e exercícios físicos para a melhora da capacidade funcional (VO_2 pico) e da qualidade de vida.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com ICFEp e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), recomenda-se A FAVOR do emprego de tirzepatida para redução de peso corporal, melhora da qualidade de vida e redução do desfecho combinado de eventos de piora de insuficiência cardíaca * ou morte cardiovascular.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com ICFEp e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), recomenda-se A FAVOR do emprego de semaglutida para redução de peso corporal, melhora da qualidade de vida e capacidade funcional.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com ICFEp e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), recomenda-se A FAVOR do emprego de semaglutida para reduzir o risco do desfecho composto de morte cardiovascular ou eventos de piora da IC.	FRACA	BAIXA

*Eventos de piora de IC incluem hospitalização ou visita à urgência, requerendo uso de medicação endovenosa. ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IMC: índice de massa corporal.

PARAGON-HF mostrou que, em pacientes com FEVE > 60%, o efeito do sacubitril-valsartana também foi neutro (RR 1,09; IC95% 0,86–1,40).³⁰⁵ Além disso, uma análise de custo-efetividade indicou que a adição de um INRA a um ARM e um iSGLT2 tem baixo valor econômico sob a perspectiva da saúde pública dos Estados Unidos.³⁰⁶ Diante desses resultados e da heterogeneidade clínica da ICFEp, não há evidências clínicas robustas que permitam construir uma recomendação para uso de sacubitril-valsartana nessa população.

Em uma metanálise de ECRs, os BBs não demonstraram redução significativa do risco de morte ou hospitalização cardiovascular em pacientes com ICFEp (HR 0,66; IC95% 0,38–1,15).¹³³ Contudo, apenas um estudo com nebivolol contribuiu para o subgrupo com ICFEp. Em um ECR multicêntrico e velado, mas com amostra reduzida de pacientes, a suspensão do BB em pacientes com ICFEp foi associada a melhora significativa na capacidade funcional avaliada pelo VO_2 pico.³⁰⁷ No entanto, esse achado requer confirmação em ECR multicêntricos com maior número de pacientes. Assim, este painel considera que não há evidências suficientes para recomendar o uso ou a suspensão sistemática de BBs em pacientes com ICFEp.

6.2.6.5. Controle da Hipervolemia

O controle da congestão circulatória segue os mesmos preceitos discutidos na Seção 6.1.4.1 e deve ser realizado preferencialmente com diuréticos de alça.⁶³

A recomendação para uso de diuréticos de alça na ICFEp está mostrada na Tabela 6.16.

6.2.6.6. Controle da Pressão Arterial

A hipertensão desempenha um papel significativo na fisiopatologia da ICFEp, e o controle da PA é crucial para

controle de sintomas da síndrome, embora seja uma terapia específica orientada por ECRs.³⁰⁸ As evidências são provenientes de análises de subgrupos e não de estudos especificamente projetados em populações com IC.³⁰⁹

Alguns estudos recomendam a titulação de medicamentos para a PA para atingir uma PAS inferior a 130 mmHg em pacientes com ICFEp. Essa recomendação é baseada em evidências de que um controle mais intensivo da PA está associado a uma redução significativa nos desfechos cardiovasculares em indivíduos com alto risco de doença cardiovascular, mas também pode levar a um risco aumentado de disfunção renal.^{309,310}

O estudo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) demonstrou que o controle intensivo da PA reduz significativamente a incidência de IC e eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco cardiovascular.³¹¹ Além disso, uma análise conjunta de estudos como I-PRESERVE, TOPCAT, PARAGON-HF e DELIVER indicou uma relação em forma de J entre PAS e risco cardiovascular, com o menor risco observado em níveis de PAS entre 120 e 130 mmHg. Isso sugere que manter a PAS dentro dessa faixa pode ser benéfico para os pacientes.³¹² Estratégias farmacológicas para o controle da PA na ICFEp frequentemente incluem o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina (ISRA), embora sua superioridade em ensaios específicos para ICFEp não tenha sido claramente demonstrada. ARMs e INRAs também são considerados, particularmente em casos de hipertensão resistente. Os iSGLT2 representam outra opção terapêutica que pode contribuir para o controle da PA e ainda proporcionar benefícios cardiovasculares adicionais.

A estratégia de tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) geralmente envolve uma combinação de agentes anti-hipertensivos adaptados aos perfis individuais dos pacientes e às comorbidades.^{139,312}

6.2.6.7. Controle da Frequência Cardíaca

O controle agressivo da FC com indução de bradicardia deve ser evitado nos pacientes com ICfEp devido aos potenciais efeitos adversos no volume sistólico e na tolerância ao exercício.^{313,314}

Os BBs podem exacerbar a incompetência cronotrópica, que é uma capacidade reduzida de aumentar a FC durante o exercício, piorando, assim, a intolerância ao exercício – um sintoma primário em pacientes com ICfEp.^{313,314} Uma metanálise de ECRs não encontrou nenhuma melhora significativa na capacidade de exercício ou na gravidade da IC com o uso de BBs na ICfEp, embora possam beneficiar pacientes com DAC concomitante ou FA.³¹⁵ A ivabradina também foi testada em ECR para controle de FC em pacientes com ICfEp e em ritmo sinusal, mas os resultados também não mostraram eficácia nos desfechos clínicos, e o estudo foi interrompido antes do período programado.³¹⁶ Os bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos, como diltiazem e verapamil, também podem ser usados para controle da FC, mas devem ser usados com cautela devido aos seus efeitos depressores do miocárdio, que podem prejudicar ainda mais o volume sistólico e a tolerância ao exercício.³¹⁷

A Tabela 6.16 traz a recomendação para o controle da FC em pacientes com ICfEp.

6.2.7. Visão geral do manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

A Figura 6.5 resume as medicações recomendadas para o manejo da ICfEp.

6.3. Tratamento Não Farmacológico e Multidisciplinar

6.3.1. Programas Multidisciplinares de Cuidados

Ao longo de 3 décadas, resultados robustos de ensaios clínicos colocaram os programas de manejo multidisciplinar de pacientes com IC em um patamar de destaque como coadjuvantes ao tratamento farmacológico dessa síndrome,

especialmente no que se refere a intervenções educacionais para a promoção do autocuidado.³¹⁸

Um componente fundamental é a abordagem multiprofissional, que se concentra na educação dos pacientes durante a internação, particularmente durante o planejamento para a alta hospitalar e transição para o domicílio, como também em ambientes ambulatoriais.³¹⁹ A abordagem implementada inclui educação sobre a IC, prognóstico e tratamento, comportamento ativo de autocuidado para reconhecimento e manejo de sinais e sintomas de desconcompensação, controle de peso, adesão medicamentosa, orientação nutricional e programas estruturados de exercício físico.³¹⁸ A implementação de um programa de manejo multidisciplinar de IC deve considerar o contexto do sistema de saúde local, os recursos disponíveis de infraestrutura e instalações, os recursos humanos e financeiros. Os profissionais considerados fundamentais na equipe multidisciplinar são médicos e enfermeiros especialistas em IC, além do médico comunitário de atenção primária. A agregação de outros profissionais à equipe multidisciplinar, como nutricionista, fisioterapeuta, farmacêutico, educador físico, psicólogo e assistente social, é fortemente recomendada.

6.3.2. Educação do Paciente, Autocuidado e Orientações de Estilo de Vida

A educação dos pacientes sobre a IC e o desenvolvimento de habilidades para o autocuidado diário é considerada o alicerce do manejo não farmacológico e o componente-chave dos programas multidisciplinares.^{318,320}

O autocuidado compreende um conjunto de ações que consistem na manutenção de escolhas saudáveis em relação à saúde, na percepção dos sintomas de desconcompensação e também na tomada de decisão frente ao aparecimento dessas manifestações.³²¹

Para pacientes internados por insuficiência cardíaca desconcompensada (ICD), é importante identificar a causa da desconcompensação e, tão logo seja possível, iniciar o processo de educação para o autocuidado e identificação de

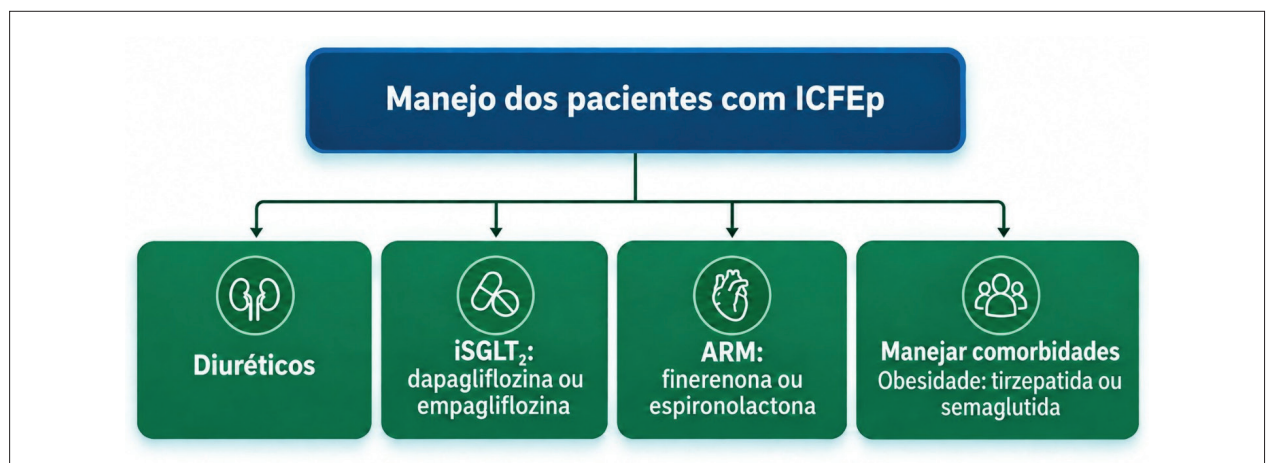


Figura 6.5 – Manejo farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. ARM: antagonistas dos receptores dos mineralocorticoides; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; iSGLT2: inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2.

vulnerabilidades. Um ECR recente demonstrou que o método de *teach-back* tem impacto positivo na manutenção do autocuidado, na percepção dos sintomas e no gerenciamento e eficácia do autocuidado.³²² O ensaio clínico HELEN-II (*Home-Based Intervention in Heart Failure II*), conduzido com orientações *face-to-face* dentro de um programa de manejo, investigou a eficácia de uma abordagem liderada por enfermeiros no seguimento dos pacientes em 180 dias após internação recente. Os resultados revelaram que a combinação de visitas domiciliares e contatos telefônicos resultou em uma redução de 27% no desfecho composto de taxas de internação, visitas à emergência e mortalidade por qualquer causa durante os primeiros 6 meses de acompanhamento.³²³

Diante desse alto nível de evidências, recomenda-se que pacientes com internação recente possam ser seguidos em clínicas de IC ou em programas de manejo multidisciplinar, em especial aqueles com alto risco de readmissão. Um contato telefônico nos primeiros 5 dias após a alta para a revisão de medicações e o reforço educacional é considerado muito importante, além de uma consulta ambulatorial programada de 7 a 14 dias após alta hospitalar.^{4,324}

A Tabela 6.18 traz a recomendação a respeito do programa multidisciplinar de IC.

6.3.3. Restrição de Sódio

Na IC, faz parte do tratamento não farmacológico a restrição do consumo excessivo de sódio. Porém, a quantidade exata do consumo de sódio para pacientes portadores de IC ainda divide opiniões: durante muito tempo, foi recomendada a dieta hipossódica, idealmente com adição de até 4 g de cloreto de sódio (sal de cozinha) por dia;³²⁴⁻³²⁶ porém, alguns estudos apontam que dietas muito restritivas em sódio podem causar a ativação neuro-hormonal e levar o paciente à descompensação da IC.³²⁶

Publicações mais recentes mostraram que pacientes que tiveram restrição sódica menos restritiva, entre 2 e 3 g de sal/

dia tiveram maior impacto na sobrevida e qualidade de vida do que aqueles com restrição inferior a 2 g de sal/dia, o que não apresentou associação com redução de hospitalização ou morte.³²⁷

Portanto, dietas muito restritas em sódio não apresentaram benefício, podendo, inclusive, causar desnutrição e caquexia,³²⁸ além de não ter impacto em rehospitalização, qualidade de vida e óbito.^{4,329}

Por outro lado, dietas normossódicas, em torno de 6 a 7 g de sal por dia, tornam-se mais palatáveis, contribuindo para que o paciente se alimente melhor, sem gerar impacto na progressão da doença.³³⁰

Entretanto, é importante orientar o paciente para evitar o consumo de alimentos processados, que são ricos em sódio e outros aditivos que possam levar à descompensação e à necessidade de hospitalização.

A Tabela 6.19 traz as recomendações sobre a ingestão de sódio na IC.

6.3.4. Restrição Hídrica

Ainda não existem muitos estudos na literatura que determinem exatamente a quantidade de líquido recomendada nos pacientes com IC crônica ambulatorial.

Os pacientes instáveis, com sintomas persistentes ou com múltiplas hospitalizações podem ser orientados a fazer restrição hídrica de 1.000 a 1.500 mL/dia.³³¹

Para pacientes com IC crônica que se mantêm estáveis,³³² a restrição hídrica de até 2.000 mL/dia ou a ingestão sob demanda não interferem em rehospitalizações ou óbitos por IC.³³³ Além disso, estudos sugerem que uma ingestão hídrica sob livre demanda pode trazer benefícios, quando o paciente apresenta estabilidade no peso corporal.³³⁴ Uma publicação recente comparou dois grupos de pacientes estáveis, sem histórico de hospitalizações, fazendo uso de todos os medicamentos indicados para o tratamento da IC e em CF II da NYHA, com restrição hídrica de 1.500 mL/dia e o grupo com livre demanda.

Tabela 6.18 – Recomendação do programa multidisciplinar de insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR do acompanhamento dos pacientes com insuficiência cardíaca em programas multidisciplinares de cuidados, para melhorar adesão, autocuidado, qualidade de vida e reduzir hospitalizações, mortalidade e custos hospitalares.	FORTE	MODERADA

Tabela 6.19 – Recomendações sobre a ingestão de sódio na insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se a FAVOR de evitar a ingestão excessiva de sal (> 7 g de sal por dia).	FORTE	MODERADA
Recomenda-se CONTRA o emprego de dieta com alta restrição de sal (< 2 g de sal por dia) para pacientes estáveis ambulatoriais.	FORTE	MODERADA

O segundo grupo apresentou melhores resultados em relação a sede, e não se observou aumento de eventos.³³⁵

Portanto, pacientes estáveis com IC crônica não necessitam de restrição hídrica. Os casos devem ser individualizados, considerando o momento da história natural da IC e as comorbidades associadas.

A Tabela 6.20 traz a recomendação sobre ingestão hídrica em pacientes com IC.

6.3.5. Reabilitação Cardiovascular na Insuficiência Cardíaca

A reabilitação cardiovascular consiste em um processo estruturado para melhorar a saúde e qualidade de vida dos pacientes. Nos pacientes com IC, após a avaliação

médica, deve incluir-se combinação de exercícios físicos, aconselhamento multiprofissional para reduzir o estresse e melhorar a saúde física e mental, além de educação sobre hábitos de vida saudáveis.

O exercício físico regular é recomendado para pacientes com IC estável pela grande maioria das sociedades organizadas de cardiologia pelo mundo.

Programas de exercícios em reabilitação cardiovascular podem ser implementados em diferentes modalidades como: treinamentos aeróbicos moderados contínuos, intervalados de alta e baixa intensidades, resistidos ou de resistência e específicos da musculatura respiratória (Figura 6.6). A intervenção deve ser acompanhada de protocolos acurados de seguimento das condições clínicas e cardiológicas

Tabela 6.20 – Recomendação sobre ingestão hídrica em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se CONTRA uso de restrição hídrica intensa (< 1.500 mL/dia) para pacientes com insuficiência cardíaca clinicamente estáveis, com medicações otimizadas, assintomáticos ou com sintomas leves – classe funcional I/II da New York Heart Association.	FORTE	BAIXA

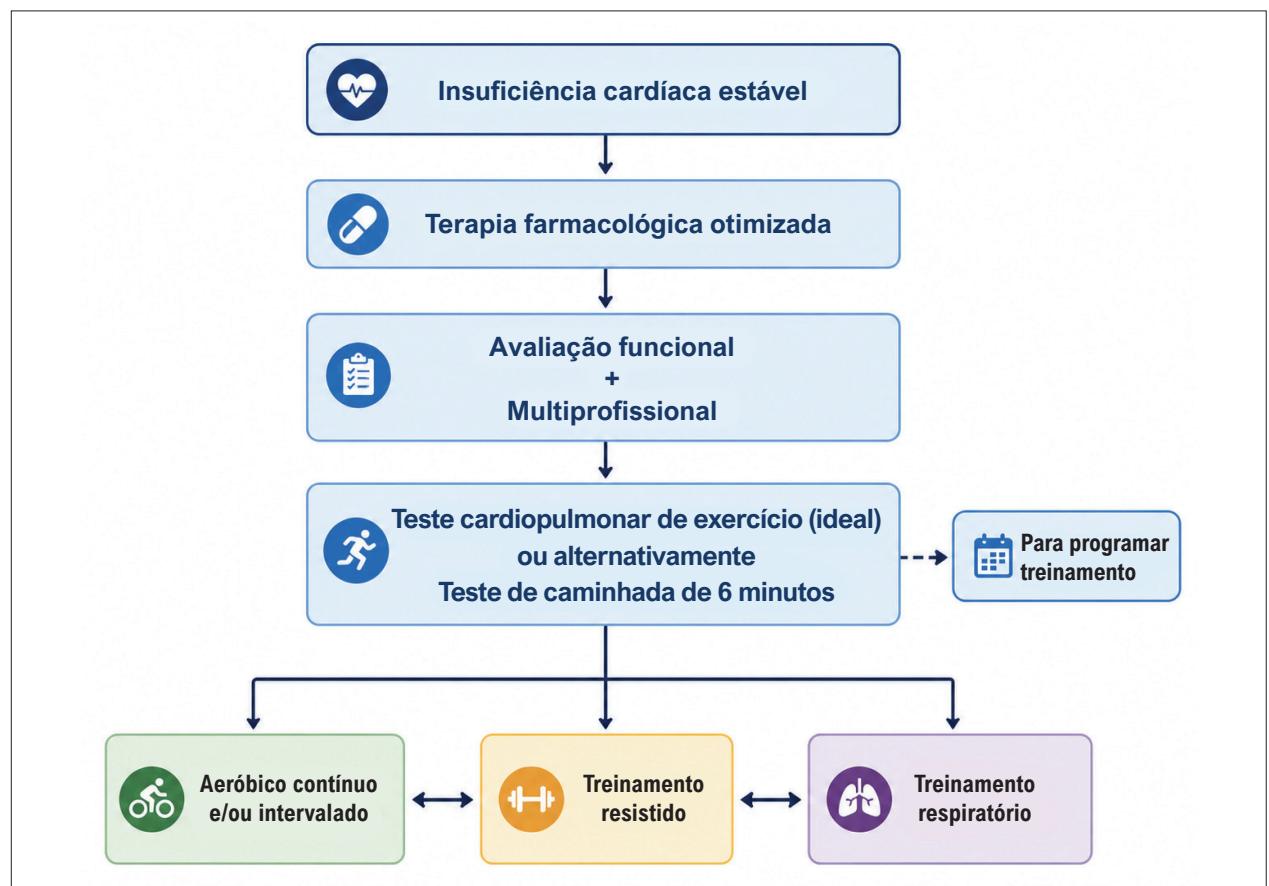


Figura 6.6 – Ilustrando o processo de indicação da reabilitação cardiovascular na insuficiência cardíaca, incluindo avaliação funcional prévia para programação do treinamento.

dos pacientes, com mensurações objetivas dos ganhos funcionais, psicológicos, nutricionais e sociais. Apesar dos múltiplos benefícios da reabilitação cardiovascular na IC, existem barreiras de aderência aos programas de exercícios por fatores psicossociais, econômicos, logísticos e até de encaminhamento pelos profissionais. Uma alternativa potencial é a reabilitação domiciliar com supervisão indireta, por aplicativos e telemetria, após período de avaliação e treinamento em centros com supervisão direta.

Revisões sistemáticas e metanálises de estudos randomizados recentes de 2023 em pacientes com IC, sendo 51 estudos com fração de ejeção reduzida e nove estudos com preservada (biblioteca Cochrane: 60 estudos e 8.728 participantes),³³⁶ demonstraram evidências dos benefícios do exercício físico regular vs. controles (sem exercícios programados) quanto à redução de hospitalizações por todas as causas (RR 0,69 IC95% 0,56–0,86), além de melhora da qualidade de vida (-7,39 IC95% -10,30 a -4,47), independente da modalidade: se supervisionada, domiciliar ou híbrida. Não houve diferença quanto à mortalidade geral ou cardiovascular (RR 0,87 IC95% 0,71–1,21). O seguimento mínimo foi de 6 meses.

Outra revisão sistemática ainda mais recente (72 estudos randomizados e 8.495 participantes) mostrou redução de hospitalizações por todas as causas de 20% (RR 0,80; IC95% 0,70–0,92) e melhora da capacidade funcional (RR 3,31 IC95% 2,22–4,15), sem impacto na mortalidade geral, (RR 0,90 IC95% 0,79–1,03, $p = 0,904$) ou na qualidade de vida (RR 0,79; IC95% 0,49–1,09).³³⁷

Um ponto crucial é a aderência aos programas de reabilitação. No estudo HF-ACTION (*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*),³³⁸ o maior com fração de ejeção reduzida, a adesão a médio e longo prazo foi de 65%. A metanálise ExtraMATCH II (*Exercise Training Meta-Analysis for Chronic Heart Failure II*),³³⁹ mostrou aderência de apenas 38% no médio e longo prazo. Embora até o momento não haja evidências robustas de que a reabilitação cardiovascular reduza a mortalidade na IC, particularmente após 6 meses contínuos, ela pode, de modo efetivo, reduzir taxas de hospitalizações, melhorar a tolerância ao exercício pelos ganhos funcionais e aumentar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com IC tanto com fração de ejeção reduzida quanto preservada.

A Tabela 6.21 traz as recomendações sobre exercícios físicos e reabilitação cardiovascular na IC.

6.3.6. Atividade Laborativa

O paciente deve ser estimulado a manter as atividades laborais, desde que não provoque sintomas significativos de IC. Além do aspecto financeiro, o trabalho é importante para manter o convívio social, o estado emocional e a autoestima do paciente. Contudo, a atividade profissional não deve contribuir para a progressão da doença e o agravamento dos sintomas.³⁴⁰ Caso as atividades laborativas envolvam esforço físico, a troca de função deve ser avaliada de modo individual após a otimização do tratamento farmacológico e não farmacológico.

Situações específicas (profissões consideradas de alto risco e/ou pacientes com implantes de CDIs) devem ser individualizadas.¹

6.3.7. Atividade Sexual

Como qualquer outra atividade aeróbica, a atividade sexual deve ser limitada pela presença de sintomas. A disfunção erétil é comum na IC, e a sua causa pode estar associada a vários fatores, entre eles: efeito colateral das medicações (diuréticos e BBs) e disfunção orgânica por comorbidades (diabetes melito). Deve ser destacada aqui a importância das medidas para a manutenção de vida sexual saudável, incluindo suporte psicológico e orientação de técnicas para reduzir o esforço físico durante o ato sexual e uso de medicamentos para disfunção erétil, como os inibidores da fosfodiesterase-5 (sildenafil e tadalafila). Revisões sistemáticas e metanálises de ECRs que avaliaram o efeito e segurança do uso do sildenafil em pacientes com IC mostraram que o inibidor da PDE-5 atua na melhora da capacidade funcional e tem efeito na diminuição de hospitalizações.³⁴¹ Seu uso ainda é seguro para o tratamento da disfunção erétil⁵ em pacientes com IC.³⁴²

6.3.8. Tabagismo e Drogas Ilícitas

O tabagismo aumenta o risco de infecção pulmonar e de IC ao aumentar o risco de DAC.³⁴³ Estudos demonstram que a cessação do tabagismo reduz a incidência de eventos adversos

Tabela 6.21 – Recomendações do uso de exercícios físicos e reabilitação cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR da prescrição de exercícios físicos regulares para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada estáveis, para aumentar a capacidade funcional, melhorar sintomas e qualidade de vida e reduzir risco de hospitalizações.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da prescrição de exercícios físicos de baixa intensidade na fase hospitalar da insuficiência cardíaca com ou sem ventilação não invasiva durante a fase de estabilização clínica.	FRACA	BAIXA
Recomenda-se CONTRA exercícios físicos para pacientes com insuficiência cardíaca instável clinicamente, miocardite aguda ou processos infecciosos agudos sistêmicos.	FORTE	MODERADA

graves, como infarto do miocárdio, IC, AVC e morte. Todos os pacientes com IC devem ser encorajados a parar de fumar e orientados a abolir o uso do tabaco, preferencialmente com o auxílio de serviços especializados, podendo utilizar terapias de reposição de nicotina e/ou fármacos moduladores, de acordo com recomendações universalmente aceitas.^{344,345}

Sobre as drogas ilícitas, recomenda-se a abstinência total, sem exceções.³⁴⁶

6.3.9. Uso de Bebidas Alcoólicas

O álcool pode funcionar como agente etiológico da miocardiopatia, como também contribuir para episódios de descompensação da IC, podendo ocasionar a depressão da contratilidade cardíaca e precipitar arritmias. Além disso, é comum entre os pacientes o hábito de suspender os medicamentos em algumas épocas para o uso de bebidas alcoólicas, o que pode desencadear piora da IC. Pacientes com miocardiopatia alcoólica, a abstinência do álcool deve ser completa.³⁴⁴

6.3.10. Vacinação

As evidências atuais apontam que, após um episódio de infecção viral ou bacteriana, existe um importante aumento de risco de eventos cardiovasculares, como IAM, AVC e de internação por ICA. As vacinas previnem doenças potencialmente graves, internações, sequelas e óbitos, protegem da descompensação de doenças crônicas causadas por infecções e previnem eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.

6.3.10.1. Impacto das Infecções no Paciente com Insuficiência Cardíaca

Vírus e bactérias podem desencadear respostas inflamatórias e imunológicas que levam a complicações como miocardite, piora da função miocárdica, instabilização de placa aterosclerótica e, consequentemente, eventos isquêmicos ou, na dependência do vírus, eventos tromboembólicos. A inflamação sistêmica promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 e o TNF alfa. O aumento de mediadores inflamatórios pode levar a depressão miocárdica, o que pode explicar a instabilização da IC.

O estudo com 451.588 adultos de 35 a 84 anos do ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) demonstrou, além do aumento de internações por IAM, um aumento importante das admissões por ICA.³⁴⁵

Particularmente, a infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) leva a importante aumento do risco de eventos cardiovasculares. Entre 6.248 adultos com mais de 50 anos internados por infecção pelo VSR em 3 temporadas, 2014-2015, 2017-2018 e 2022-2023, a ocorrência de qualquer evento cardiovascular foi de 22% e ICA, de 16%. Pacientes com IC são particularmente suscetíveis a complicações por infecção pelo VSR. Numa série, 2.042 adultos com IC entre 2015 e 2017 tiveram oito vezes mais taxa de hospitalização associada ao VSR em comparação a adultos sem IC, com risco de hospitalização aumentando com a idade.³⁴⁶ Pacientes com idade maior ou igual a 60 anos tiveram mortalidade geral em 12 dias após a admissão em torno de 20%, enquanto em pacientes com IC foi em torno de 30%, e quando havia

descompensação durante a internação, a mortalidade foi de cerca de 45%.³⁴⁷

As infecções virais são a causa mais frequente de miocardites, e a prevalência depende do vírus envolvido. Aqueles mais prevalentes são os enterovírus (especialmente o coxsackie B), adenovírus, parvovírus, herpes-vírus, SARS-CoV-2, adenovírus, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, hepatite C, influenza, HIV e, recentemente, SARS-CoV-2.³⁴⁸

6.8.10.2. Vacina da Influenza

Uma avaliação retrospectiva a partir do banco de dados do DANCOS (*Danish Nationwide Cohort Study*) em pacientes com IC demonstrou que qualquer vacinação contra influenza reduz a mortalidade por todas as causas e cardiovascular. Aqueles que receberam mais de três doses de vacina contra influenza em estações diferentes reduziram muito mais risco de morte cardiovascular, em 29%.³⁴⁹ Comparando esse benefício com aquele dos medicamentos que modificam a evolução da IC, como BB, antagonistas do sistema renina-angiotensina, ambos são muito semelhantes.

O benefício de vacinar pacientes com IC tem sido demonstrado ser mais relevante naqueles com mais de 70 anos.³⁵⁰

Quando se avaliou prospectivamente 5.129 pacientes com IC randomizados para receber vacina influenza ou placebo, com eventos monitorizados a cada 6 meses entre 2015 e 2021, foi demonstrado que, durante as estações de influenza, o benefício da vacinação foi de redução de 21% em morte total e de 27% contra morte cardiovascular, além da redução de ocorrência de pneumonia.³⁵¹

Uma análise robusta foi feita no estudo FLUNITY-HD (*Pooled Analysis of Methodologically Harmonized Pragmatic Randomized Trials of High-Dose vs. Standard-Dose Influenza Vaccine Against Severe Clinical Outcomes*),³⁵² que reuniu 466.320 indivíduos, randomizados para vacina de influenza de alta concentração (quatro vezes a concentração de antígeno) ou a vacina de concentração convencional. A vacina de alta concentração levou a uma ocorrência significativamente menor de hospitalização por doença cardiovascular (6,6%, $p = 0,010$), mas foi particularmente eficaz na redução de hospitalização por IC com uma redução de risco de 21,3% ($p = 0,003$).

Dessa forma, para pacientes com IC, a vacina da influenza está recomendada anualmente, especialmente a de alta concentração.

6.3.10.3. Vacina Antipneumocócica

As vacinas antipneumocócicas estão indicadas em todos os cardiopatas, independentemente da idade, e podem ser feitas com a VPC20 isolada ou com esquema sequencial com VPC15 ou VPC13, seguidas da VPP23, 6 a 12 meses após.

6.3.10.4. Vacina da Covid-19

Durante a pandemia da covid-19 observou-se a ocorrência de miocardite desencadeada pela vacina da covid-19, especialmente aquela relacionada com a plataforma de RNA-

mensageiro, ocorrendo predominantemente em adolescentes e adultos jovens do sexo masculino.³⁵³

A ocorrência de miocardite com as vacinas da covid-19 foi bastante variável, mas estimada em 4 a 12 casos por milhão de pessoas vacinadas, enquanto a ocorrência de miocardite por covid-19 foi de 40 a 450 casos por milhão de pessoas, ou seja, o risco de miocardite com a doença é 16 a 40 vezes maior do que com a vacina.³⁵⁴⁻³⁵⁶

Importantíssimo lembrar que a evolução da miocardite relacionada à vacina sempre foi descrita como leve, com rápida resolução e excelente prognóstico, diferente daquela secundária à infecção. Portanto, a vacinação contra a covid-19 deve ser aplicada a cada 6 meses, com a versão mais atualizada disponível da vacina

6.3.10.5. Vacina do Vírus Sincicial Respiratório

A vacina do VSR tem indicação em dose única para indivíduos a partir dos 70 anos de idade e, para os portadores de morbidades, incluindo cardiopatias, a partir dos 60 anos.

6.3.10.6. Outras Vacinas

A vacina do herpes-zóster está recomendada para todas as pessoas a partir dos 50 anos de idade, em duas doses com intervalo de 2 a 6 meses entre elas.

A tríple bacteriana do tipo adulto (dTpa – difteria, tétano e coqueluche) está recomendada para todos, com reforços a cada 10 anos.

A da hepatite B deve ser aplicada em idosos suscetíveis não anteriormente vacinados, com esquema de três doses.

A vacinação contra a febre amarela, pelo risco de eventos adversos graves em maiores de 60 anos, deve ser avaliada caso a caso.

A Tabela 6.22 resume as recomendações das vacinas nos pacientes com IC.³⁵⁷

6.3.11. Planejamento Familiar

O planejamento familiar é essencial em pacientes com diagnóstico de IC, tanto na estratificação de risco de gravidez quanto na escolha da anticoncepção, além disso,

as variáveis preditivas de risco devem ser definidas antes do início da gestação.³⁵⁸

Mulheres com diagnóstico de IC em CF III e IV (NYHA) devem ser desaconselhadas a engravidar. As pacientes devem receber informação sobre o planejamento familiar, e a orientação sobre os métodos contraceptivos deve ser individualizada e de acordo com a etiologia da cardiomiopatia, CF e biótipo da paciente.³⁵⁹

Quando houver intenção de engravidar, devem ser recomendados ajustes na terapêutica, considerando-se que fármacos essenciais são contraindicados na gravidez (IECA, BRA, inibidores da neprilina, antagonistas de mineralocorticoides, ivabradina) e devem ser substituídos; além disso, deve ser feita a conscientização da paciente sobre o possível impacto imediato e a longo prazo da gravidez na doença cardíaca.³⁶⁰

6.3.12. Aspectos Nutricionais na Insuficiência Cardíaca

6.3.12.1. Controle de Peso

A intervenção dietética e o controle de peso devem ser individualizados, respeitando as particularidades de cada paciente e também com atenção diferenciada em pacientes com ICfEr ou com ICfEp.

O controle de calorias deve ser cuidadosamente monitorado para o gerenciamento do peso, principalmente nos pacientes obesos com ICfEp.²⁸⁵ Em pacientes com ICfEr, o risco de caquexia cardíaca é maior, e a perda de peso não intencional está associada a pior prognóstico. Dessa forma, não se deve incentivar perda de peso ativa em pacientes com ICfEr.^{361,362} A dieta mediterrânea e a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) são recomendadas para pacientes com ICfEp, devido ao impacto positivo na função endotelial, PA e controle metabólico, principalmente nos hipertensos.³⁶² É importante haver um acompanhamento com nutricionista, especialmente em pacientes com caquexia ou obesidade, estratégias de autocuidado são mais eficazes quando há apoio contínuo de uma equipe multidisciplinar.^{11,362,363}

Sabe-se que mudanças abruptas do peso corporal dos pacientes com IC (> 2 kg em 3 dias) devem ser interpretadas

Tabela 6.22 – Recomendações das vacinas nos pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendações	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR da vacina da influenza, principalmente a vacina de alta concentração, para prevenção de morte e agravamento na insuficiência cardíaca.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da vacina do vírus sincicial respiratório, em dose única a partir dos 60 anos, para prevenção de fatores agravantes na insuficiência cardíaca.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da vacina da covid-19 a cada 6 meses, com a versão mais atualizada disponível da vacina, para prevenção de fatores agravantes na insuficiência cardíaca.	FORTE	ALTA
Recomenda-se A FAVOR da vacina pneumocócica para prevenção de fatores agravantes na insuficiência cardíaca.	FORTE	ALTA

como sinal de retenção hídrica, e não como ganho de massa gorda ou massa muscular, com risco de descompensação da IC e demandando busca de atendimento médico.³⁶⁴ Dessa forma, recomenda-se que paciente se pese diariamente para monitorar flutuações de peso.

6.3.12.2. Suplementos Alimentares na Insuficiência Cardíaca

6.3.12.2.1. Ácidos Graxos Poli-Insaturados n-3

A suplementação com ácidos graxos ômega-3, particularmente EPA (*eicosapentaenoic acid*) e DHA (*docosahexaenoic acid*), tem sido estudada como uma intervenção adjuvante no tratamento da IC. O estudo GISSI-HF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico – Heart Failure*)³⁶⁵ demonstrou que a administração de 1 g/dia de ômega-3 resultou em uma redução modesta, porém estatisticamente significativa, na mortalidade por todas as causas e nas hospitalizações por causas cardiovasculares em pacientes com IC crônica. Entretanto, é importante considerar que estudos mais recentes falharam em comprovar esses benefícios na IC.³⁶⁶ Os resultados conflitantes justificam-se pelas diferentes populações estudadas e tipos de ômega-3 utilizados. Além disso, doses elevadas de ômega-3 podem estar associadas a um risco aumentado de FA, particularmente em indivíduos sem doença cardiovascular prévia. Portanto, não existem evidências consistentes para que se construa uma recomendação a respeito do uso de ácidos graxos poli-insaturados em pacientes com IC.

6.3.12.2.2. Coenzima Q10

A coenzima Q10 (CoQ10) apresenta propriedades fundamentais que sustentam seu potencial benefício na IC. Ela atua aumentando a produção de ATP e a energia celular por meio da mediação do transporte de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial, além de reduzir o estresse oxidativo e estabilizar canais iônicos dependentes de cálcio no miocárdio, favorecendo ainda mais a síntese de ATP.³⁶⁷

O estudo multicêntrico Q-SYMBIO³⁶⁸ demonstrou que a administração de 300 mg/dia de CoQ10, em adição à terapia padrão, resultou em reduções significativas na mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares, além de diminuição nas hospitalizações por IC. Adicionalmente, a CoQ10 mostrou-se segura e bem tolerada, sem aumento significativo de eventos adversos. Diferentes metanálises indicam³⁶⁹⁻³⁷¹ que a CoQ10 pode melhorar a fração de ejeção em pacientes com IC e associa-se à redução da mortalidade de pacientes com ICFeR. Contudo, são necessários estudos

adicionais, bem desenhados e com populações mais diversas, para confirmar esses achados.

6.3.12.2.3. Vitamina D

Apesar de estudos observacionais associarem baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D a maior risco cardiovascular,³⁷²⁻³⁷⁴ as evidências provenientes de ECRs não demonstraram benefício da suplementação de vitamina D na redução do risco cardiovascular, incluindo em pacientes com IC. Assim, não há evidência para suplementação de vitamina D para o tratamento da IC. A suplementação pode ser considerada apenas em indivíduos com deficiência comprovada (< 20 ng/dL), sendo recomendada a obtenção dos níveis adequados preferencialmente por meio de alimentação e exposição solar moderada, quando possível.³⁷⁵

6.3.12.2.4. Terapia de Reposição Hormonal

Testosterona

A investigação do hipogonadismo em homens com IC é relevante, uma vez que níveis reduzidos de testosterona estão associados a pior prognóstico.³⁷⁶⁻³⁷⁸ Estudos observacionais indicam que a deficiência androgênica pode contribuir para sintomas como fadiga, redução da capacidade funcional e perda de massa muscular.^{370,380} A avaliação hormonal, incluindo a dosagem de testosterona total e livre, deve ser considerada em pacientes com IC que apresentem sinais clínicos sugestivos de hipogonadismo, como diminuição da libido, disfunção erétil e redução da massa muscular.

A terapia de reposição de testosterona (TRT) pode melhorar a capacidade funcional, aumentar a massa muscular e reduzir os sintomas de IC sem aumento significativo de eventos cardiovasculares adversos durante o período de acompanhamento de curto prazo.³⁸¹⁻³⁸³ No entanto, devido à heterogeneidade dos estudos e ao tamanho limitado das amostras, a evidência é considerada de qualidade moderada. Portanto, a TRT pode ser considerada em homens com IC e hipogonadismo sintomático após avaliação individualizada e monitoramento cuidadoso, especialmente em relação a possíveis efeitos adversos e contraindicações.

A Tabela 6.23 traz a recomendação de uso da testosterona em pacientes com IC

Estrógenos

A terapia de reposição estrogênica (TRE) tem sido amplamente estudada por seu impacto na saúde cardiovascular de mulheres na pós-menopausa. Embora

Tabela 6.23 – Recomendação do uso de testosterona em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendações	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se CONTRA o uso de testosterona sem diagnóstico clínico e laboratorial de hipogonadismo.	FORTE	ALTA

estudos observacionais indiquem que a deficiência estrogênica contribui para alterações metabólicas e hemodinâmicas associadas à ICFeP,³⁸⁴ as metanálises são conflitantes e falham em demonstrar benefícios consistentes da TRE na redução de eventos cardiovasculares.^{385,386} Consequentemente, a evidência para o uso de estrogênios com o objetivo de prevenir ou tratar a IC é considerada de baixa qualidade. Portanto, a TRE não é recomendada como estratégia terapêutica para IC, sendo seu uso restrito ao tratamento de sintomas vasomotores da menopausa após a avaliação individualizada dos riscos e benefícios.

6.3.13. Requisitos Essenciais na Estrutura e Função de um Serviço de Insuficiência Cardíaca

A elevada morbimortalidade encontrada em pacientes com diagnóstico de IC, assim como a alta taxa de frequentes internações e a complexidade dessa síndrome, torna-se um grande desafio no sistema de saúde. Nesse contexto e objetivando um melhor seguimento, torna-se imprescindível a criação de clínicas especializadas em IC contendo equipes multidisciplinares capazes de fornecer assistência integral, acompanhamento e seguimento dos pacientes.³⁵⁸

Vários estudos e revisões sistemáticas têm demonstrado que as clínicas de IC melhoram a adesão ao tratamento

farmacológico e não farmacológico, melhor otimização da terapêutica com redução do número de hospitalizações, redução de custos hospitalares e melhora na qualidade de vida dos pacientes.^{387,388}

6.3.13.1. Profissionais Integrantes

A base da estrutura profissional da clínica de IC é constituída por médico e enfermeira. A enfermeira realiza os programas de educação e orientação paciente/família e monitorização contínua do paciente, e coordena as múltiplas solicitações e serviços para os outros membros da equipe, médica, nutrição, psicologia, assistente social, farmacêutico e educador físico, odontólogo, fisioterapeuta (Figura 6.7).

O enfermeiro é responsável pela educação, orientação e monitorização da adesão do paciente ao tratamento, assegurando que ele consiga realizar o tratamento farmacológico e não farmacológico. Isso inclui a verificação e checagem de medicamentos prescritos e suas dosagens, além da orientação sobre restrição hídrica (de acordo com a condição clínica do paciente) e restrição sódica.³⁸⁹⁻³⁹² Também é atribuição do enfermeiro fazer o monitoramento desses pacientes através de ligações telefônicas, principalmente pacientes mais graves com hospitalizações frequentes, além de ajustes de diuréticos e busca ativa dos faltosos.^{393,394}

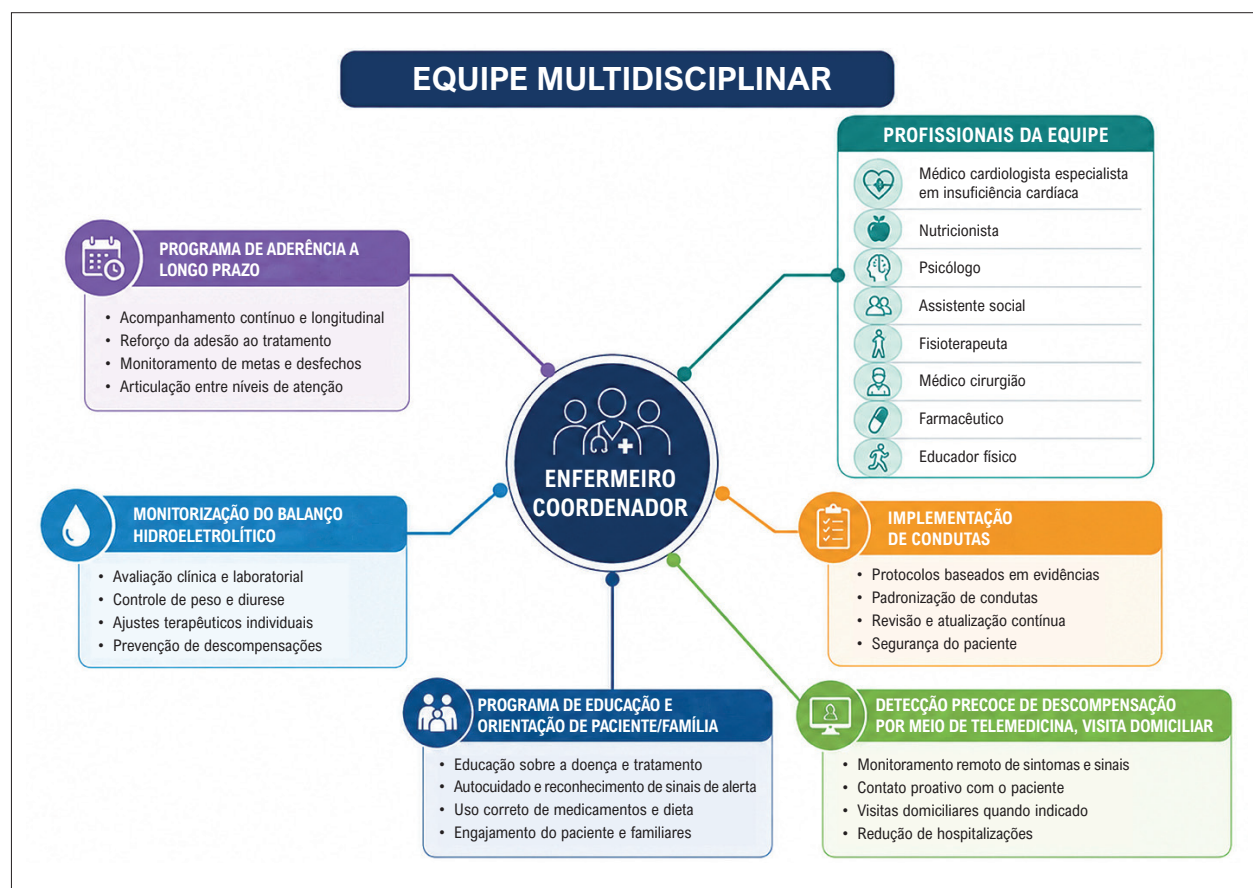


Figura 6.7 – Profissionais integrantes e principais ações e papéis da equipe multidisciplinar de uma clínica de insuficiência cardíaca.

7. Insuficiência Cardíaca Descompensada

7.1. Definições e Aspectos Fundamentais da Fisiopatologia

A insuficiência cardíaca descompensada (ICD) é definida como o surgimento rápido, no caso da IC nova, ou a piora abrupta dos sinais e sintomas decorrentes da IC crônica, suficientemente graves para o doente procurar atendimento médico urgente, levando a uma admissão hospitalar ou a uma visita ao serviço de urgência.³⁵²

Ainda que os casos de ICD possam se dever primariamente à disfunção miocárdica instalada agudamente, como nos casos de miocardite fulminante e IAM, a grande maioria dos casos decorre da descompensação da IC crônica. Nesses casos, a fisiopatologia da ICD envolve grave acentuação da ativação neuro-hormonal crônica, tendo como protagonistas principais o SRAA e o sistema nervoso simpático (SNS), que levam à vasoconstrição periférica com aumento da pós-carga ventricular esquerda, com redução da contratilidade e piora das alterações estruturais e funcionais do miocárdio, que inclui acentuação das insuficiências valvares funcionais mitral e tricúspide, aspectos que agravam a disfunção cardíaca com aumento das pressões de enchimento e redução da perfusão tissular. Além disso, ocorre intensa retenção de sal e água, usualmente com participação da disfunção renal, resultando em hipervolemia e agravamento da congestão, aspecto fisiopatológico central e intrinsecamente relacionado à descompensação da IC, estando presente na grande maioria dos pacientes hospitalizados com ICD.³⁵²

7.2. Epidemiologia, Diagnóstico e Prognóstico

A ICD é uma das principais causas de hospitalização e mortalidade – especialmente em pacientes com idade ≥ 65 anos – e representa uma das condições com maior custo para a saúde pública.^{4,395,396} Sua incidência está aumentando devido ao envelhecimento da população e à maior prevalência de fatores de risco cardiovascular. A maioria dos casos de ICD ocorre em pacientes com IC crônica, os quais podem apresentar exacerbações devido a fatores desencadeantes como infecção, arritmias, síndrome coronariana aguda, hipertensão arterial, miocardite e não adesão ao tratamento. No Brasil, a não adesão ao tratamento é um desafio de grande magnitude, sendo responsável por 25% dos casos de ICD e levando ao aumento da reinternação hospitalar e óbito.^{397,398}

O diagnóstico da ICD baseia-se na avaliação clínica e em exames laboratoriais e de imagem. Em pacientes crônicos já conhecidos, a descompensação pode ser constatada exclusivamente pela avaliação clínica. A investigação diagnóstica adicional inclui a realização de exames laboratoriais, eletrocardiograma e radiografia de tórax e, quando possível, o ecocardiograma. Entre os exames laboratoriais, valores reduzidos dos PNs permitem afastar a ICD, independente de outros exames utilizados na investigação. Nesse cenário, valores de NT-proBNP < 300 pg/mL ou de BNP < 100 pg/mL afastam o diagnóstico de ICD (Figura 7.1).³⁹⁹⁻⁴⁰¹ Métodos adicionais, como a avaliação de aumento da água pulmonar pela detecção de linhas B na ultrassonografia pulmonar, também vêm sendo cada vez

mais utilizados na prática clínica para indicar a presença de IC em pacientes com dispneia.¹⁰¹ Outros dados de laboratório são importantes na determinação do perfil hemodinâmico (função renal, função hepática, gasometria arterial) e da busca pela causa da agudização (hemograma completo, marcadores inflamatórios, troponina, D-dímero, glicemia e perfil tireoidiano) (Quadro 7.1).

A hospitalização por ICD é um marcador de mau prognóstico. A mortalidade intra-hospitalar é elevada, variando de 4 a 10%.¹⁰¹ Já a mortalidade 1 ano pós-alta alcança 25 a 30%.^{402,403} No Brasil, dados recentes do registro BREATHE revelaram que a incidência cumulativa de mortalidade em 12 meses foi de 27,7%, com 24,3% de readmissão em 90 dias e 44,4% em 12 meses.^{404,405} Entre os fatores de risco de pior prognóstico, destacam-se a idade avançada, comorbidades (diabetes, DRC, anemia), hipotensão e hipoperfusão na apresentação.^{23,406}

7.3. Apresentações Clínicas

São quatro as principais apresentações clínicas da ICD, com possíveis sobreposições entre elas: IC crônica descompensada (cerca de 60% dos casos), IC nova/edema agudo de pulmão (30%), disfunção isolada de VD (3,5 a 5%) e choque cardiogênico (CC) em 3 a 5%.^{1,4,11,404,406-414}

As apresentações clínicas diferem no grau de congestão pulmonar ou sistêmica e na presença ou não de hipoperfusão tecidual.^{11,404,408}

7.3.1. Insuficiência Cardíaca Crônica e Insuficiência Cardíaca Nova Descompensadas

A ICD pode se instalar de maneira progressiva ou aguda em pacientes com IC crônica prévia – IC crônica descompensada. Outra possibilidade é a instalação de sinais e sintomas de ICD em pacientes sem história prévia de IC ou doença cardíaca estrutural – ICD nova.

Diferenciar essas duas formas de instalação clínica favorece o melhor entendimento fisiopatológico da descompensação, assim como a adequação do plano terapêutico que deve ser iniciado imediatamente após a admissão hospitalar.^{1,411-413}

A IC crônica descompensada é a mais frequente das apresentações, cerca de 50 a 70% dos casos.⁴⁰⁷ Em geral os sintomas se instalam de maneira progressiva. Os pacientes manifestam importante disfunção sistólica com retenção gradual de sódio e água. Há predomínio de congestão sistêmica, caracterizando um perfil de apresentação do tipo “cardíaco ou congestivo” que, menos frequentemente, pode estar associada à hipoperfusão tecidual. As principais queixas são dispneia, edema periférico (em especial membros inferiores) e ganho de peso. O plano terapêutico na IC crônica descompensada deve priorizar a descongestão precoce para um alívio sintomático mais rápido e efetivo.^{1,404-408}

A ICD nova ocorre em cerca de 40% das apresentações. Em geral, ela tem evolução sintomática mais rápida (horas), sua fisiopatologia tem grande relação com elevações súbitas da pós-carga, com agravamento da disfunção

Diretrizes

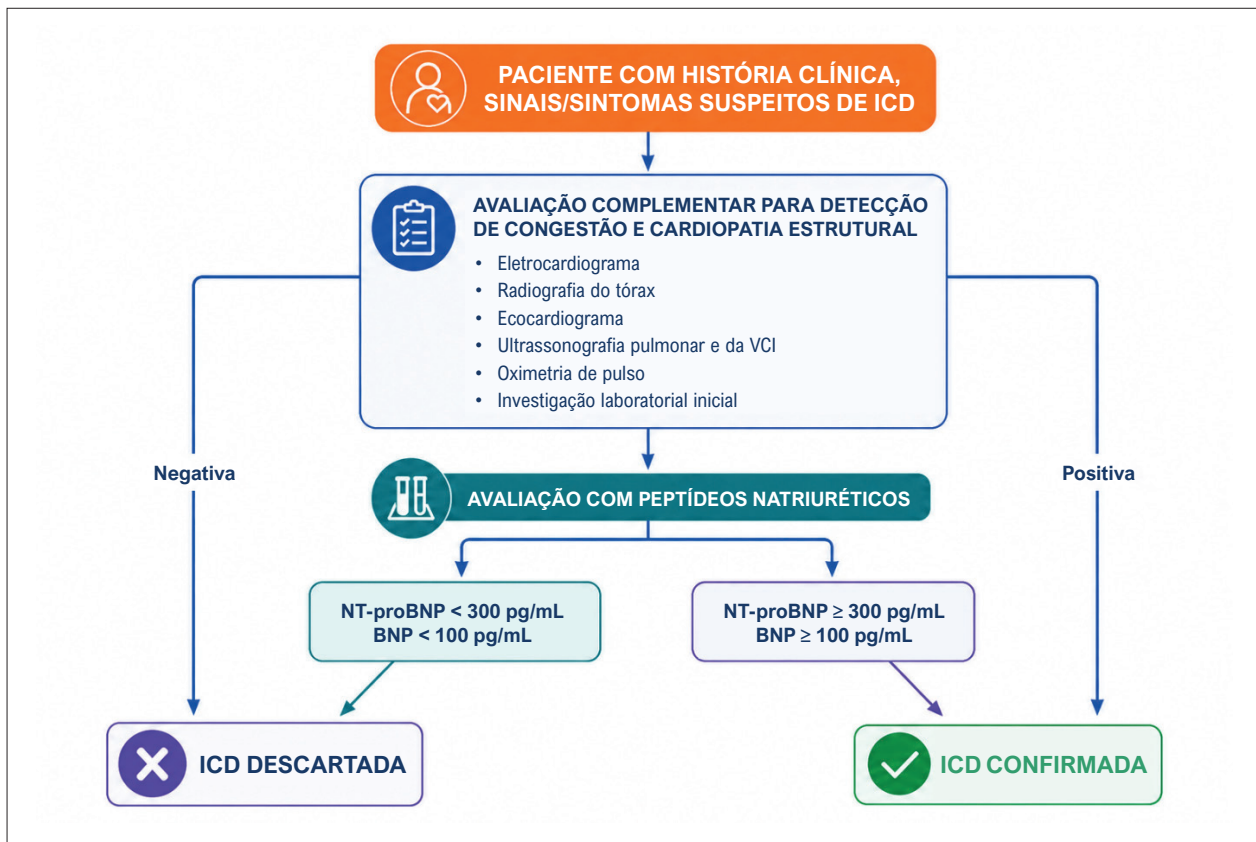


Figura 7.1 – Algoritmo para diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada. BNP: peptídeo natriurético tipo B (do inglês B-type natriuretic peptide); NT-proBNP: peptídeo natriurético tipo B N-terminal (do inglês N-terminal pro-B-type natriuretic peptide); VCI: veia cava inferior.

Quadro 7.1 – Exames laboratoriais mais relevantes na insuficiência cardíaca descompensada¹

Exame	Momento da avaliação	Achados possíveis	Valor diagnóstico na ICD
ECG	Admissão, durante internação, pré-alta	Arritmias, isquemia miocárdica	Exclusão de SCA, arritmias
Rx Tórax	Admissão, durante internação	Congestão, infecção pulmonar, derrame pleural	Confirmar IDC
US pulmonar	Admissão, durante internação, pré-alta	Congestão	Confirmar ICD
Ecocardiograma	Admissão, durante internação, pré-alta	Congestão, disfunção cardíaca, causas mecânicas	Alto valor preditivo
Peptídeos natriuréticos	Admissão, pré-alta	Congestão	Alto valor preditivo negativo para ICD
Troponina	Admissão	Lesão miocárdica	Excluir SCA
Creatinina	Admissão, durante internação, pré-alta	Disfunção renal	Avaliar prognóstico e tratamento
Sódio/potássio	Admissão, durante internação, pré-alta	Distúrbio eletrolítico	Avaliar prognóstico e tratamento
Cinética de ferro (ferritina, ferro sérico, Tsat)	Pré-alta	Deficiência de ferro	Avaliar prognóstico e tratamento
TSH	Admissão	Hipo-hipertireoidismo	Confirmar distúrbio tireoidiano

<i>D-Dimer</i>	Admissão	Embolia pulmonar	Útil para excluir embolia pulmonar
Procalcitonina	Admissão	Pneumonia	Útil para diagnóstico de pneumonia
Lactato sérico	Admissão, durante internação	Acidose láctica	Útil para diagnóstico de hipoperfusão
Oximetria de pulso e gasometria sanguínea	Admissão, durante internação	Insuficiência respiratória	Útil para avaliar função respiratória

ECG: eletrocardiograma; ICD: insuficiência cardíaca descompensada; Rx: radiografia; SCA: síndrome coronariana aguda; Tsat: saturação de transferrina (do inglês, transferrin saturation); TSH: hormônio estimulador da tireoide (do inglês, thyroid-stimulating hormone); US: ultrassonografia.

diastólica ou, ainda, quadros agudos de comprometimento a contratilidade ventricular. A manifestação clínica mais frequente é a dispneia com hipoxemia por grave congestão pulmonar (edema pulmonar). Edema periférico e ganho de peso são incomuns, caracterizando o perfil como de apresentação “vascular”, cujo manejo deve priorizar o uso de vasodilatadores^{1,407} (Quadro 7.2).

A Tabela 7.1 traz a recomendação sobre uso da classificação em perfis clínicos de apresentação. Cerca de 50% dos pacientes apresentam um fator responsável pela descompensação da IC, e sua identificação e adequado controle são de fundamental importância para a estabilização clínica do paciente e para que se evite novas descompensações pós-alta hospitalar^{407,410,414} (Quadro 7.3).

A Tabela 7.2 traz a recomendação sobre identificação dos fatores de descompensação na IC.

7.4. Estratégias do Tratamento

7.4.1. Abordagem Inicial: Avaliação de Risco e Necessidade de Tratamentos Específicos Imediatos

A abordagem inicial dos pacientes na sala de emergência com suspeita de ICD deve ser realizada de forma sistemática, seguindo três etapas distintas de avaliação:

1. Identificação e correção de condições com risco imediato à vida (CC e/ou insuficiência respiratória);
2. Diagnóstico de ICDe das etiologias que demandam tratamento específico;
3. Definição da terapia inicial baseada no perfil clínico/hemodinâmico não invasivo e disposição do paciente (Figura 7.2).

Quadro 7.2 – Características clínicas e fisiopatológicas da insuficiência cardíaca crônica descompensada e insuficiência cardíaca descompensada nova

	IC crônica descompensada (Perfil cardíaco/congestivo)	IC nova descompensada (Perfil vascular)
Mecanismo	Comprometimento da contratilidade/ retenção de sódio e água	Aumento da pós-carga com agravamento da disfunção diastólica ou ainda comprometimento agudo da contratilidade miocárdica
Padrão de congestão	Aumento global da volemia	Redistribuição da volemia, com congestão pulmonar, mas sem hipervolemia sistêmica/periférica
Início dos sintomas	Gradual (dias)	Rápido (horas)
Edema periférico	Frequente	Raro
Ganho de peso	Frequente	Raro
Função sistólica	Reduzida	Normal ou reduzida
Hipoxemia	Possível	Muito frequente
Pressão arterial	Normal ou baixa	Normal ou alta
Tratamento	Diuréticos (descongestão) Avaliar hipoperfusão e necessidade de associação de inotrópicos/vasopressores/ suporte circulatório mecânico	Vasodilatadores Uso judicioso de diuréticos

Diretrizes

Tabela 7.1 – Recomendação do uso da classificação em perfis clínicos de apresentação

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR de classificar-se a insuficiência cardíaca descompensada em seus perfis clínicos de apresentação (insuficiência cardíaca crônica descompensada vs. insuficiência cardíaca nova descompensada), reconhecendo suas particularidades fisiopatológicas para orientar a intervenção terapêutica adequada.	FORTE	MODERADA

Quadro 7.3 – Principais fatores de descompensação da insuficiência cardíaca^{410,414}

Inadequação terapêutica
Não adesão ao tratamento medicamentoso
Transgressão de ingestão hídrica e/ou salina
Infecções
Uso de medicamentos proibidos (por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides)
Exacerbação de hipertensão arterial
Embolia pulmonar
Isquemia miocárdica
Taqui- ou bradiarritmias
Abuso de álcool/drogas
Insuficiência renal
Insuficiência mitral/ aórtica agudizadas
Tamponamento pericárdico
Síndrome coronária aguda
Doenças da tireoide
Anemia
Endocardite

Tabela 7.2 – Recomendação da identificação de fatores de descompensação da insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR da identificação precoce e correção dos possíveis fatores de descompensação da insuficiência cardíaca para obter estabilização clínica mais precoce, menor mortalidade e menores taxas de reospitalização.	FORTE	ALTA

Estas três etapas da abordagem inicial sistematizada devem ser realizadas idealmente dentro dos primeiros 60 minutos de admissão para estabelecer, de forma rápida, o tratamento da ICD, propiciando uma melhor evolução intra-hospitalar.^{4,410,415} Na avaliação inicial dos pacientes com suspeita clínica de ICD, na fase de atendimento de urgência, deve-se identificar o paciente que exibe condições clínicas que implicam em risco imediato à vida, como CC e

insuficiência respiratória, para o estabelecimento imediato de medidas como suporte ventilatório, suporte circulatório farmacológico e/ou mecânico.

A seguir, deve-se proceder à rápida investigação de etiologias específicas como fator causal da ICD que demandam tratamento específico, como presença de arritmias, alterações isquêmicas agudas no ECG, da presença de elevação de troponina, infecção e sinais de tamponamento pericárdico (Figura 7.3). Esses pacientes

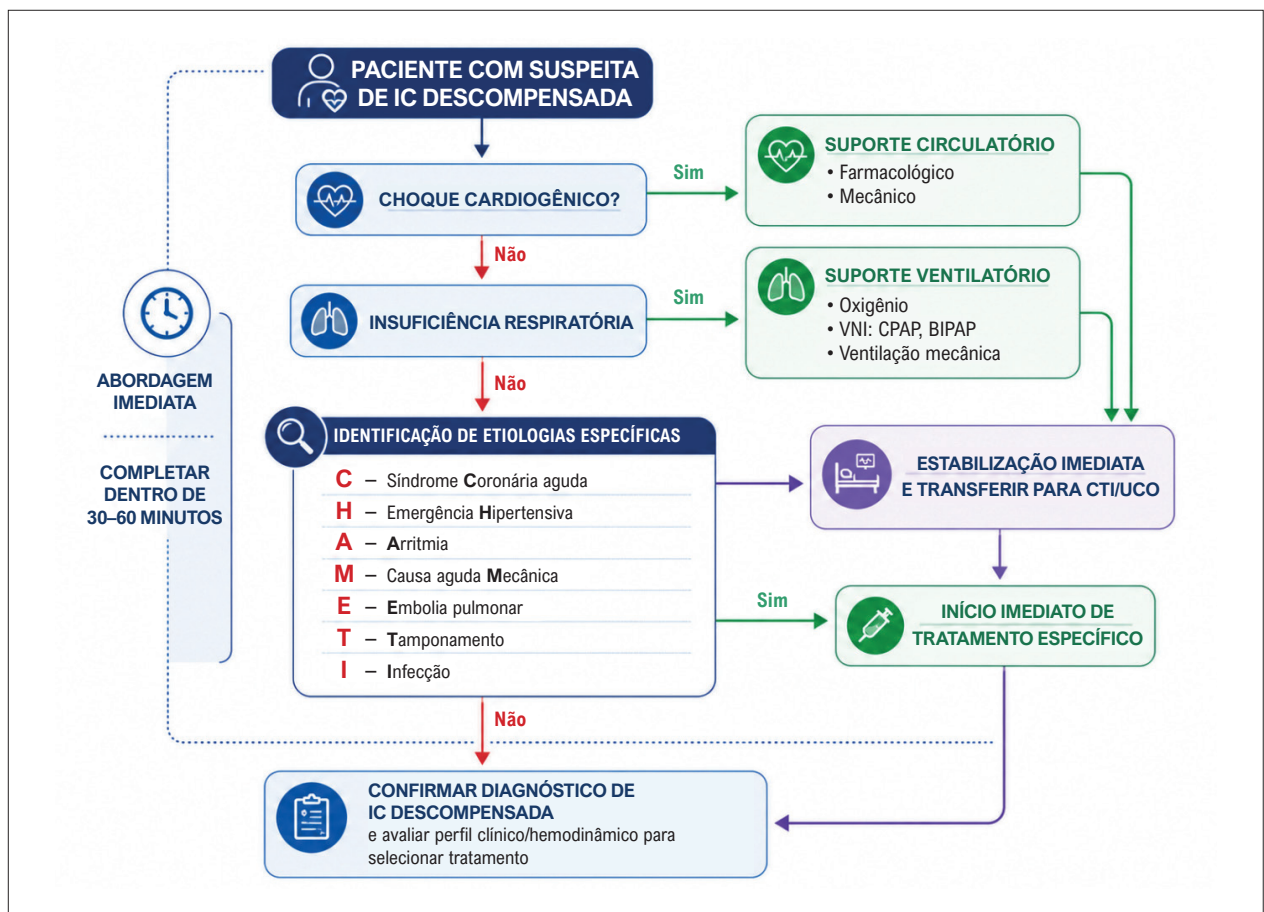


Figura 7.2 – Etapas iniciais da abordagem dos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. BIPAP: bilevel positive airway pressure; CPAP: continuous positive airway pressure; CTI: centro de terapia intensiva; IC: insuficiência cardíaca; UCO: unidade coronariana; VNI: ventilação não invasiva.

devem ser identificados e tratados nos primeiros 60 minutos da admissão por meio de terapias específicas, pois a intervenção terapêutica específica precoce é um importante determinante da evolução intra-hospitalar desses pacientes.^{1,404,416}

Logo após essa etapa e depois de realizado o diagnóstico da ICD, o tratamento inicial e a disposição do paciente devem ser guiados pelo perfil clínico hemodinâmico não invasivo (Figura 7.3), pelo perfil de descompensação (vascular vs. congestivo) e pelo nível da PA sistêmica.

Pacientes com instabilidade hemodinâmica e insuficiência respiratória devem ser conduzidos em unidade de cuidados intensivos.

7.4.2 Tratamento Inicial Baseado no Perfil Clínico-Hemodinâmico Não Invasivo

A abordagem inicial da ICD tem como objetivo impedir a evolução para o óbito e, também, obter melhora dos sintomas com o alívio da congestão e/ou baixo débito. Consideramos alvos do tratamento inicial os seguintes parâmetros: 1) melhora da dispneia; 2) débito urinário $\geq 1,5$ mL/kg/h nas primeiras 6 h; 3) estabilidade hemodinâmica.

Os pacientes com hipoxemia (saturação periférica de oxigênio $[SpO_2] < 90\%$) devem receber suplementação de oxigênio. A ventilação não invasiva com pressão positiva deve, sempre que indicada nos pacientes com dispneia importante (frequência respiratória > 25 respirações/min e $SpO_2 < 90\%$), ser instituída precocemente. Uma metanálise sugere que ela pode não só melhorar a dispneia e reduzir a necessidade de intubação, mas também reduzir a mortalidade quando em comparação com a oxigenoterapia tradicional.⁴¹⁷

Cada perfil clínico-hemodinâmico recebe abordagem farmacológica particular. A Figura 7.4 traz o fluxograma terapêutico geral da ICD.

No caso de pacientes “quentes e secos” (Perfil A) não exibindo congestão/hipervolemia ou sinais de hipoperfusão/baixo débito, o foco do tratamento é assegurar que eles estejam recebendo o tratamento farmacológico padrão de IC ajustando suas doses e reavaliando, com métodos diagnósticos adequados, se a dispneia pode ter outra causa, uma vez que eles se encontram, aparentemente, compensados.

O perfil “quente e úmido” (Perfil B) exibindo congestão/hipervolemia e sem sinais de hipoperfusão ou baixo débito deve ser tratado com vasodilatadores e diuréticos,

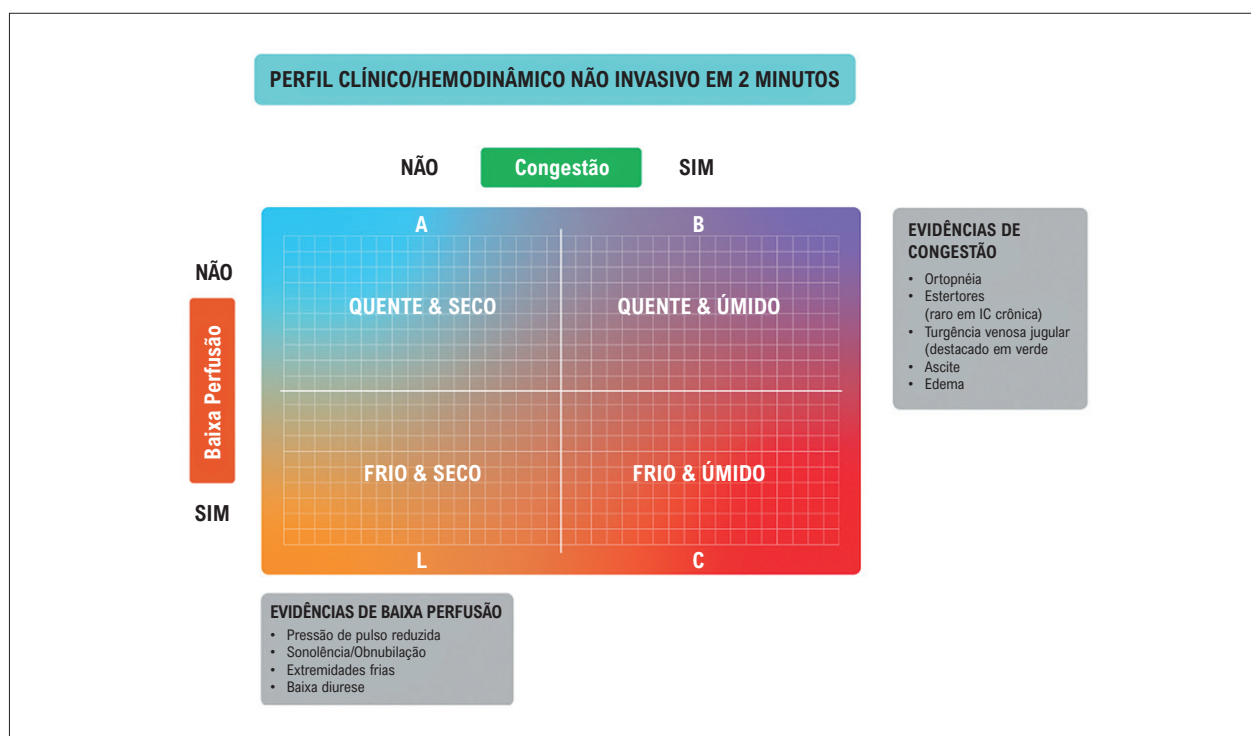


Figura 7.3 – Caracterização dos quatro perfis clínico-hemodinâmicos não invasivos da insuficiência cardíaca descompensada. IC: insuficiência cardíaca. Fonte: Stevenson LW. Eur J Heart Fail. 1999; 1:251.

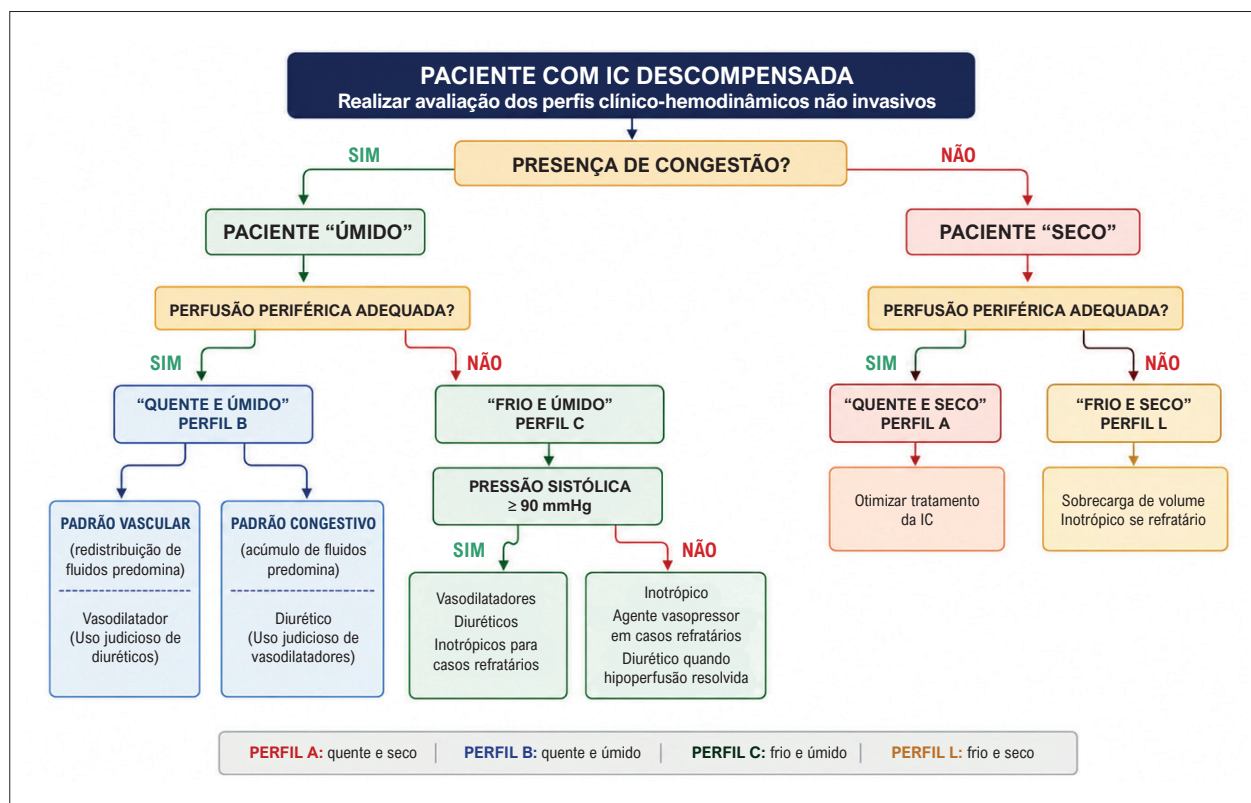


Figura 7.4 – Fluxograma de tratamento inicial da insuficiência cardíaca descompensada de acordo com os perfis clínico-hemodinâmicos não invasivos, perfil de descompensação (vascular vs. congestivo) e nível da pressão arterial sistêmica. IC: insuficiência cardíaca.

inicialmente intravenosos (ver, adiante, o tópico Terapia de descongestão) e, após a melhora clínica, é feita a transição para os medicamentos orais. Como primeira medida, usamos os diuréticos de alça intravenosos.

Vasodilatadores endovenosos, sendo a nitroglicerina (NTG) a mais utilizada pela facilidade de manuseio e segurança, podem ser usados para o alívio mais rápido da dispneia. O nitroprussiato de sódio também pode ser utilizado como alternativa, especialmente nos casos sem resposta inicial, nos hipertensos mais graves ou naqueles com hipertensão pulmonar mais acentuada.

A otimização do vasodilatador deve ser feita com aumentos progressivos até se obter a resposta clínica desejada ou atingir-se a dose máxima tolerada pelo paciente. A tolerância é marcada por sinais e sintomas de hipoperfusão e um limite de PAS maior ou igual a 90 mmHg. Ao término das primeiras 24 a 48 h, se tiver ocorrido a resposta esperada, manteremos a estratégia e iniciaremos os vasodilatadores orais para progressivo desmame dos fármacos endovenosos.

Nos pacientes com perfil “frio e úmido” (Perfil C) exibindo congestão/hipervolemia e com sinais de hipoperfusão ou baixo débito, a estratégia consiste no uso de diurético endovenoso (doses e avaliação de resposta semelhantes ao Perfil B) e associação de medida farmacológica para aumento do débito cardíaco. Nos pacientes com PAS maior ou igual a 90 mmHg, o vasodilatador intravenoso nitroprussiato de sódio pode ser usado. Apenas para os pacientes com PAS inferior a 90 mmHg ou que não tiveram resposta satisfatória com o uso de vasodilatador e diurético, recomendamos a administração de inotrópico. Em geral, a dobutamina é a de primeira escolha. Não obstante, logo após o início do inotrópico e o aumento dos níveis pressóricos que permitam o uso, deve-se iniciar vasodilatador intravenoso, visando o breve desmame do inotrópico.⁴¹⁸⁻⁴²¹

Caso não tenhamos obtido melhora dos parâmetros clínicos e laboratoriais (dosagem do lactato sérico) de perfusão tecidual após início e ajuste da dose de inotrópico e não havendo níveis de PA (PAS < 90 mmHg) para início de vasodilatadores, consideramos a associação de um segundo inotrópico (milrinona ou levosimendana).

Um perfil intermediário, o “perfil morno”, também pode ser reconhecido durante a monitoração da resposta ao tratamento. São pacientes que se mostram inicialmente como Perfil B, mas que exibem má resposta ao tratamento inicial com diurético endovenoso, com congestão persistente e piora da função renal, ainda que não se mostrem com sinais de hipoperfusão/baixo débito. A piora da função renal, nesses casos, é considerada um marcador de hipoperfusão renal, refletindo baixo débito que passa não percebido na avaliação clínica, e o tratamento envolve medidas para aumentar o débito cardíaco como nitroprussiato de sódio ou inotrópicos (ver adiante o tópico 7.14.2.^{409,415}

Finalmente, naqueles com perfil “frio e seco” (Perfil L) não exibindo congestão/hipervolemia, mas com sinais de hipoperfusão ou baixo débito, está indicada, inicialmente, a reposição volêmica.¹¹ Está indicada a reposição de solução salina isotônica (soro fisiológico [SF] 0,9%) em alíquotas de 250 mL intravenosas rápidas com reavaliação clínico-hemodinâmica ao final de cada etapa. Caso não ocorra melhora inicial nas primeiras 2 h após a adequação volêmica, está indicada a instalação de cateter venoso profundo central com monitorização da pressão venosa central (PVC) e da saturação venosa central (SvO₂) contínua, ou cateter de Swan-Ganz^{422,423} e monitorização invasiva da PA, para ajuste terapêutico guiado.

A Tabela 7.3 traz as recomendações do tratamento inicial da ICD, guiado pelos perfis clínico-hemodinâmicos não invasivos.

Tabela 7.3 – Recomendações para o tratamento admissional da insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com sinais/sintomas de hipervolemia, recomenda-se A FAVOR do início rápido de diuréticos intravenosos (furosemida) dentro de 1 hora da apresentação, com ajustes de doses subsequentes para obter-se resposta diurética adequada e descongestão para a melhora de sintomas.	FORTE	MODERADA
Para pacientes com Perfil B, “quente e úmido”, recomenda-se A FAVOR da utilização de vasodilatadores intravenosos, em casos selecionados, para alívio mais rápido de sintomas.	FRACA	BAIXA
Para pacientes com Perfil C, “frio e úmido”, e com PAS > 90 mmHg, recomenda-se A FAVOR da utilização de vasodilatador intravenoso (nitroprussiato de sódio) para melhora do débito cardíaco e da perfusão tissular.	FRACA	BAIXA
Para pacientes com Perfil C, “frio e úmido”, e com PAS < 90 mmHg, recomenda-se A FAVOR da utilização de inotrópicos (dobutamina) para melhora do débito cardíaco e da perfusão tissular.	FORTE	BAIXA
Para pacientes com Perfil L, “frio e seco”, recomenda-se A FAVOR da reposição volêmica com solução salina até adequação da perfusão/volemia	FORTE	BAIXA

PAS: pressão arterial sistólica.

7.4.3. Medicamentos Orais na Admissão Hospitalar

À admissão hospitalar por ICDA, naqueles pacientes já em uso de terapia medicamentosa guiada por diretrizes que se apresentem com hemodinâmica estável, estudos observacionais têm mostrado ser segura e bem tolerada a manutenção desses medicamentos, na ausência de contraindicações para o uso, como disfunção renal grave e hiperpotassemia. Por outro lado, TMF durante a hospitalização por ICD está associada a aumento da mortalidade, e essa conduta deve ser evitada.^{424,425}

A introdução da ICD nos pacientes sem uso prévio dessas drogas pode ser feita com segurança após a estabilização clínica, em pacientes sem uso de terapêutica vasodilatadora ou inotrópica intravenosa, com diurético intravenoso em dose estável ou já euvolêmicos, e não na admissão hospitalar.¹⁴³

7.5. Terapia de Descongestão

7.5.1. Diuréticos de Alça

Os diuréticos de alça, especialmente a furosemida, constituem a base do tratamento da ICD com sobrecarga volêmica. O principal estudo randomizado a avaliar seu uso nesse contexto foi o DOSE-HF (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*),⁴²⁶⁻⁴²⁸ que comparou diferentes esquemas de administração intravenosa da furosemida. O ensaio demonstrou melhora dos sinais clínicos de congestão com o uso de doses mais elevadas – definidas como 2,5 vezes a dose oral previamente utilizada –, mas não evidenciou benefício claro do uso rotineiro da infusão contínua em comparação com a administração intermitente em bólus.

Diuréticos de alça apresentam um efeito limiar, abaixo do qual não há resposta diurética significativa. Acima desse limiar diurético, a resposta tende a ser dose-dependente, com aumento proporcional da natriurese e da diurese. A dose limiar da furosemida pode variar de acordo com a condição clínica do paciente, incluindo fatores como função renal e estado volêmico. Na prática clínica, diante de uma resposta subótima à terapia de descongestão, é geralmente mais eficaz aumentar a dose do diurético do que repetir a mesma dose em intervalos curtos. Isso porque, quando a concentração do fármaco no túbulo renal não atinge o limiar necessário, múltiplas administrações de doses subterapêuticas tendem a ser ineficazes. Além disso, esse padrão pode favorecer a ativação de mecanismos compensatórios de retenção de sódio, como o SRAA. A infusão contínua de furosemida permanece uma alternativa viável nos casos refratários à administração intermitente, por evitar oscilações abruptas no volume intravascular e atenuar os picos séricos da medicação, o que pode reduzir o risco de toxicidade e promover uma diurese mais sustentada.

A combinação de agentes diuréticos com diferentes mecanismos de ação pode promover o chamado “bloqueio sequencial do néfron”, potencializando o efeito diurético pela redução da reabsorção de sódio no túbulo proximal (acetazolamida) ou atenuando os efeitos da hipertrofia e reabsorção de sódio no túbulo distal (hidroclorotiazida).

Dessa forma, na ICD com hipervolemia, emprega-se a furosemida com dose escalonada, como resumido na Figura 7.5. Nos pacientes sem uso prévio de furosemida, a dose inicial deve ser de 20 a 40 mg em bólus intravenoso, observando-se a resposta nas próximas 6 horas. Nos pacientes que já usam furosemida oral previamente, deve-se iniciar com dose endovenosa em bolus equivalente de uma a duas vezes a dose oral diária.

Estudos observacionais prospectivos e registros têm mostrado que a precocidade de início da furosemida endovenosa a partir da identificação do caso (≤ 6 h) se correlaciona com menor mortalidade intra-hospitalar. Dessa forma, recomenda-se que a primeira dose de furosemida endovenosa seja feita idealmente dentro de 1 hora após o diagnóstico confirmado de ICD com hipervolemia.

Se houver resposta diurética satisfatória nas primeiras 6 horas após o bolus endovenoso inicial (débito urinário > 100 a 150 mL/hora) a dose em bolus pode ser repetida a cada 12 horas. Caso não ocorra resposta satisfatória, a dose de furosemida deve ser dobrada, seguindo novo período de observação de 6 horas. Esses ciclos de aumento de dose devem ser repetidos até atingir-se resposta adequada ou a dose teto de furosemida de 400-600 mg/dia. Nos casos em que não haja resposta diurética eficaz após uso de dose teto de furosemida, pode-se associar outro diurético com um local de ação diferente no néfron, como tiazídicos ou acetazolamida. O mais usado é a hidroclorotiazida, na dose de 50 a 100 mg 1x/dia, por via oral. Pode ser ainda considerada a infusão contínua de furosemida. A dose diária máxima de furosemida é de 400 a 600 mg/dia, embora até 1.000 mg possam ser considerados em pacientes com função renal gravemente prejudicada.

Recentemente, um ECR (PUSH-AHF, *Pragmatic Urinary Sodium-based algorithm in Acute Heart Failure*) avaliou a estratégia de terapia diurética guiada por natriurese ou tratamento padrão. No grupo guiado por natriurese, o sódio urinário (*spot*) foi determinado em 2, 6, 12, 18, 24 e 36 horas após o início dos diuréticos de alça intravenosos. A terapia diurética foi consequentemente intensificada usando uma abordagem gradual se a resposta fosse insuficiente (sódio urinário *spot* abaixo de 70 mmol e/ou diurese abaixo de 150 mL/h). Foi verificada uma melhora significativa da diurese e natriurese em 24 e 48 horas de tratamento no grupo de terapia guiada, sem piora da função renal ou distúrbios eletrolíticos, porém sem impacto na mortalidade ou reinternação em 180 dias.⁴¹⁸

O diurético endovenoso deve ser mantido durante a internação hospitalar enquanto houver persistência da hipervolemia (Figura 7.6). Recomenda-se a monitoração da descongestão do paciente durante a internação (ver tópico mais adiante de monitoração da descongestão). A resposta adequada à terapia diurética durante a hospitalização equivale a débito urinário > 3 a 4 litros/24 horas, associado à restrição hídrica de 2 litros/24 horas. Pacientes exibindo resposta abaixo dessas metas devem ter a dose da furosemida aumentada (usualmente dobrando-se a dose), e aqueles com resposta excessiva podem ter a dose reduzida (Figura 7.6). A terapia diurética deve ser mantida até o paciente atingir a

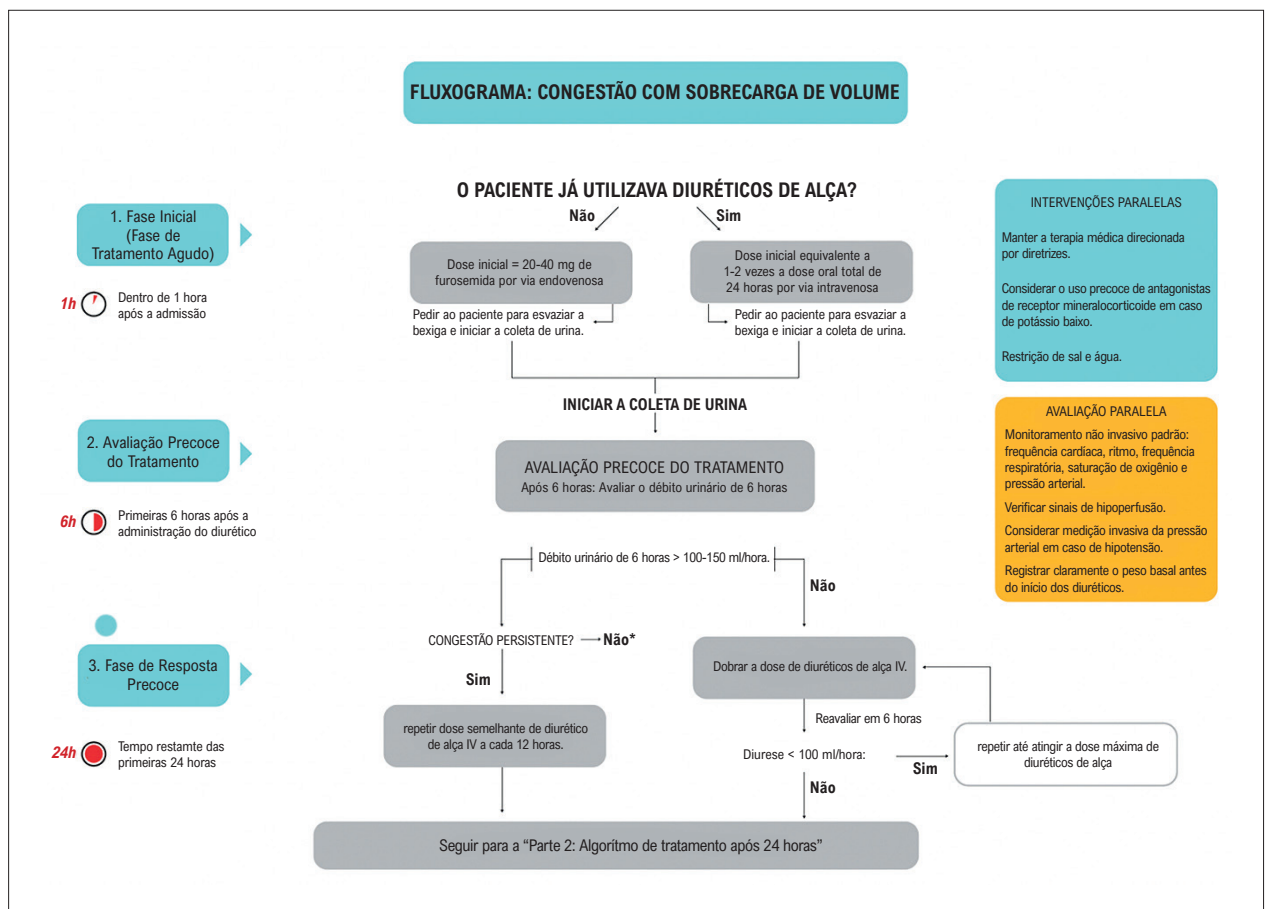


Figura 7.5 – Dose inicial do diurético de alça, avaliação de resposta e ajuste de dose no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada. IV: intravenoso(a). *Considerar transacionar para furosemida via oral e otimizar outros tratamentos para IC.

descongestão completa e ser submetido à avaliação e preparo para a alta hospitalar (ver tópico específico mais adiante).

7.5.2. Uso “Preemptivo” de Bloqueio Sequencial do Néfron na Admissão Hospitalar

Alguns estudos recentes abordaram o emprego de diuréticos para o bloqueio sequencial do néfron de forma “preemptiva”, no momento da admissão hospitalar, de pacientes com ICD e hipervolemia. O racional para essa abordagem é conseguir uma descongestão mais rápida, preservando a segurança, e reduzir o tempo de internação hospitalar.

O estudo CLOROTIC (*Combining Loop with Thiazide Diuretics for Decompensated Heart Failure*)⁴²⁹ envolveu 230 indivíduos com ICA, os quais foram distribuídos aleatoriamente para receber hidroclorotiazida via oral (em doses de 25 a 100 mg/dia, ajustadas à TFG_e) ou placebo, ambos combinados com furosemida intravenosa. A pesquisa tinha como desfechos primários duplos a variação no peso corporal e a alteração na dispneia autorrelatada pelos participantes, do início do estudo até 72 horas após a alocação aleatória. Observou-se que o grupo tratado com hidroclorotiazida apresentou uma redução maior no peso após 72 horas em comparação ao grupo placebo (-2,3 kg vs. -1,5 kg, com uma diferença estimada

ajustada de -1,14 kg; IC95% -1,84 a -0,42 kg; $p = 0,002$). No entanto, as mudanças na dispneia informadas pelos pacientes foram equivalentes entre os dois grupos. Elevações nos níveis de creatinina sérica foram mais comuns no grupo da hidroclorotiazida (46,5%) do que no grupo placebo (17,2%) ($p < 0,001$). As taxas de reinternação por IC e de óbito por qualquer causa foram semelhantes entre os grupos, assim como o tempo de hospitalização.

O estudo ADVOR (*Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload*)⁴³⁰ avaliou, em múltiplos centros, 519 participantes que apresentavam ICAD, evidências clínicas de excesso de fluidos (como edemas) e níveis elevados de NT-proBNP ou BNP. A pesquisa, de caráter randomizado, duplo-cego e com controle por placebo, designou aleatoriamente os indivíduos para receberem 500 mg diários de acetazolamida (administração intravenosa) ou placebo, ambos associados a um tratamento diurético de alça intravenoso e padronizado. A meta principal, que foi o descongestionamento eficaz (caracterizado pela ausência de sinais de sobrecarga volêmica em até 72 horas após a randomização, sem necessidade de intensificação da terapia para eliminar fluidos), foi atingida em 42,2% dos pacientes (108 de 256) sob acetazolamida e em 30,5% (79 de 259) sob

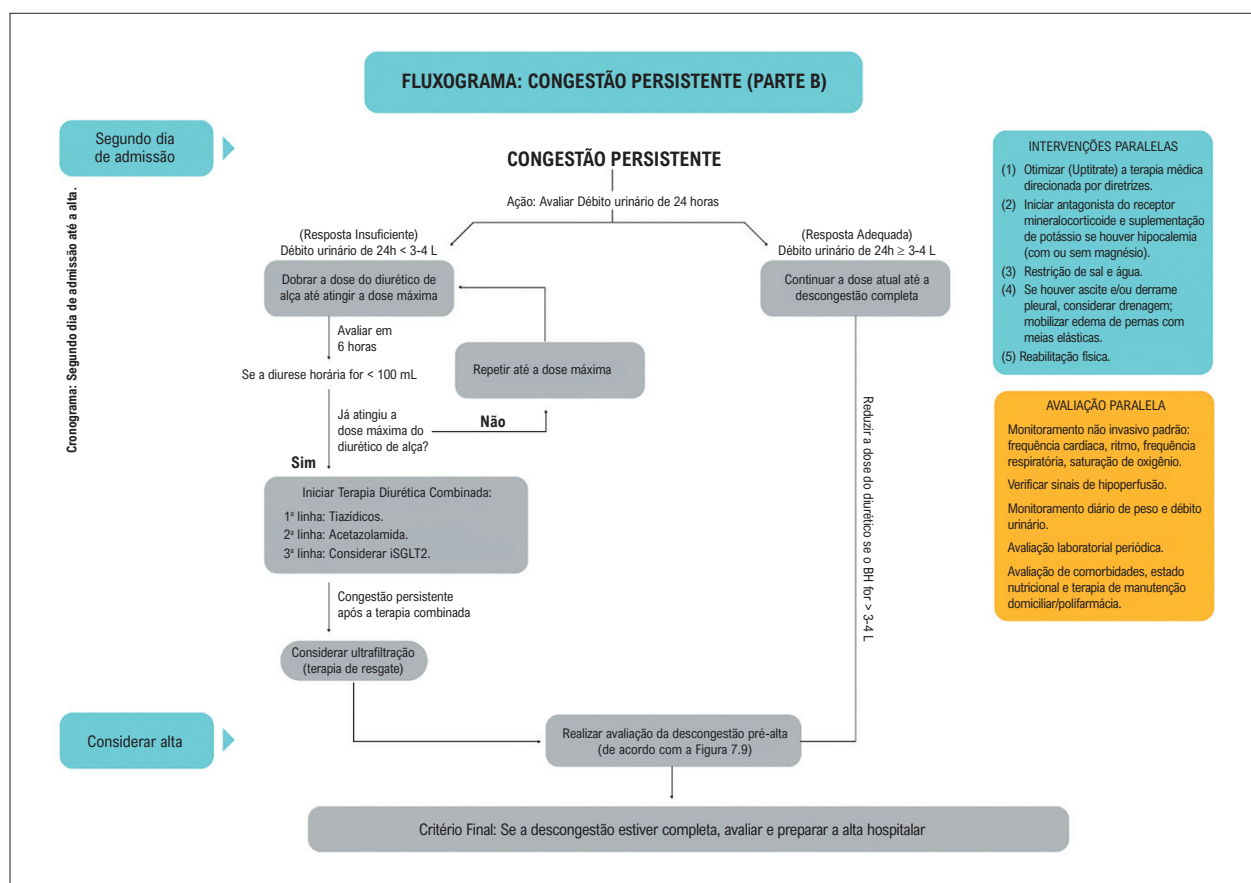


Figura 7.6 – Ajuste da dose do diurético de alça ao longo da internação hospitalar, conforme resposta e presença de congestão persistente. BH: balanço hídrico; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; O₂: oxigênio; PA: pressão arterial.

placebo, demonstrando uma razão de risco de 1,46 (IC95% 1,17–1,82; $p < 0,001$). Readmissões hospitalares por IC ou óbitos por qualquer causa ocorreram em 29,7% dos pacientes (76 de 256) no grupo acetazolamida e em 27,8% (72 de 259) no grupo placebo, com uma razão de risco de 1,07 (IC95% 0,78–1,48). A duração da internação foi, em média, um dia menor para aqueles que receberam acetazolamida em comparação com o placebo (8,8 dias vs. 9,9 dias). Não foram identificadas diferenças significativas entre os grupos em relação a eventos adversos.

Como a acetazolamida endovenosa não está disponível em muitos países, como o Brasil, o recente estudo ORION-A (*Acetazolamide per os in Decompensated Chronic Heart Failure: Randomized Multicenter Trial ORION-A*) avaliou a associação de acetazolamida via oral à terapia padrão em 416 pacientes internados por IC crônica descompensada e mostrou que essa estratégia promoveu aumento significativo da diurese nas primeiras 72 horas e aumento a natriurese no 2º dia, quando comparado com a terapia padrão, além de mostrar-se segura e sem eventos adversos graves.⁴³¹

Uma metanálise recente,⁴³² usando a abordagem GRADE para classificar a certeza da evidência, incluiu quatro ECRs, sendo três deles com uso de acetazolamida oral, incluiu 634

pacientes com ICA, idade entre 68 e 81 anos, seguimento médio de 3 dias a 34 meses. Os resultados indicaram que a adição de acetazolamida na admissão dos pacientes, quando comparada ao grupo apenas com tratamento padrão, aumentou significativamente a diurese (diferença média de 899,2 mL; IC95% 249,5–1.549; $p < 0,01$) e a natriurese (diferença média de 72,44 mmol/L; IC95% 39,4–105,4; $p < 0,01$) após 48 horas de sua administração. Nenhuma associação foi encontrada entre o uso de acetazolamida e piora da função renal (PFR) (RR 2,4; IC95% 0,4–14,2; $p = 0,3$) ou mortalidade por todas as causas (RR 1,2; IC95% 0,8–1,9; $p = 0,3$). A descongestão clínica foi significativamente maior no grupo de intervenção (RR 1,35; IC95% 1,09–1,68; $p = 0,01$).

Portanto, as evidências até o momento indicam que a acetazolamida via oral, na dose de 250 mg a 500 mg/dia, pode ser uma terapia complementar eficaz em pacientes com ICA, aumentando a diurese, a natriurese e a descongestão clínica, reduzindo o tempo de internação, com segurança em relação à piora da função renal, mas não associada a diferenças na mortalidade.

A Tabela 7.4 traz a recomendação sobre uso preemptivo de acetazolamida no tratamento da ICA.

Tabela 7.4 – Recomendações para uso preemptivo da associação de diuréticos na admissão de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes exibindo hipervolemia, recomenda-se A FAVOR da adição de acetazolamida oral à terapia diurética padrão com furosemida endovenosa, no momento da admissão hospitalar, para atingir-se descongestão mais completa e precoce e reduzir o tempo de internação hospitalar.	FORTE	MODERADA

7.5.3. Manejo da Congestão Refratária

Cerca de 80% dos pacientes hospitalizados por IC apresentam hipervolemia, sendo a congestão – e não a hipoperfusão – o principal mecanismo fisiopatológico responsável pela descompensação, conforme demonstrado em registros como o BREATHE⁴³³ e o BREATHE Extension.²³ Diversos fatores podem estar associados com a sobrecarga volêmica, incluindo doses inadequadas de diuréticos, abuso hidrossalino, redução da absorção intestinal dos medicamentos, além de resistência à ação dos diuréticos.

Nesse contexto, a terapia diurética constitui o principal recurso terapêutico para pacientes com ICD e sinais clínicos de sobrecarga hídrica. Doses crescentes de diurético de alça por via endovenosa são recomendados, como abordado na Seção 7.5.1. Entretanto, em apresentações mais graves da ICD, especialmente na presença de disfunção renal associada, a eficácia dos diuréticos de alça pode estar comprometida, evoluindo com congestão refratária e limitando as opções de manejo.⁴³⁴ Nesses casos, medidas adjuvantes, como a associação de agentes diuréticos com diferentes mecanismos de ação ou, eventualmente, terapias de substituição renal, podem ser necessárias para promover alívio adequado da congestão (Figura 7.7 e Tabela 7.5).^{435,436}

7.5.4. Terapia de Substituição Renal

Nos casos mais graves de ICD, a disfunção renal associada e a resistência aos diuréticos podem limitar significativamente as opções terapêuticas disponíveis para o alívio da sobrecarga hídrica. A ultrafiltração extracorpórea (UF) consiste na remoção de água do plasma obtido a partir do sangue total durante a circulação por um hemofiltro extracorpóreo, em resposta a uma pressão transmembrana. Os solutos atravessam livremente essa membrana semipermeável, permitindo a remoção de fluido isotônico sem alterações significativas na concentração de eletrólitos ou outros solutos e sem ativação direta do SRAA.

As máquinas modernas de UF são relativamente simples de operar, com configurações que permitem o ajuste da taxa de remoção de fluido. A UF é indicada como terapia adjuvante em pacientes com IC descompensada e sobrecarga hídrica refratária ao tratamento diurético. No entanto, os ECRs sobre seus benefícios apresentam resultados controversos. Estudos como o RAPID-CHF (*Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure*)⁴³⁷ e o UNLOAD (*Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure*)⁴³⁸

demonstraram maior remoção de volume no grupo submetido à UF, mas foram criticados pela dose relativamente baixa da diurético no grupo-controle. Em contrapartida, o estudo CARESS-HF (*Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome*)⁴³⁹ adotou uma abordagem mais agressiva no grupo-controle, com uso intensivo de diuréticos, inotrópicos e/ou vasodilatadores – nesse cenário, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Vale destacar que a taxa de UF utilizada no CARESS-HF foi fixa em apenas 200 mL/h, enquanto, no UNLOAD, foram utilizadas taxas de até 500 mL/h.

O estudo AVOID-HF (*Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure*)⁴⁴⁰ associou a ultrafiltração a um maior número de eventos adversos, como infecções, sangramentos, hipotensão e síndrome coronariana aguda, enquanto o ULTRADISCO (*Effects of ultrafiltration vs. diuretics on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with decompensated heart failure*)⁴⁴¹ mostrou maior redução de peso, melhora sintomática e redução significativa dos níveis de NT-proBNP e da resistência vascular sistêmica. Esses resultados contraditórios evidenciam que tanto a taxa ideal de ultrafiltração quanto o perfil de pacientes que mais se beneficiam com essa estratégia ainda não estão plenamente definidos.

7.5.5. Outros Manejos Farmacológicos para Congestão Refratária

Terapias com dopamina, nesiritide e antagonistas da vasopressina têm papel limitado no manejo da sobrecarga volêmica em pacientes com IC descompensada.

A associação de solução salina hipertônica (150 mL de NaCl a 1,4%–4,6%) com doses altas de furosemida também surge como uma alternativa terapêutica em casos de hipervolemia refratária. Por meio de seu efeito osmótico, a solução hipertônica mobiliza o fluido do compartimento extravascular para o intravascular, facilitando sua eliminação pela ação diurética da furosemida intravenosa.⁴⁴²⁻⁴⁴⁴

A Tabela 7.5 traz as recomendações para manejo da congestão refratária na ICD.

7.6 Monitoramento da Descongestão

O tratamento da hipervolemia/congestão é a pedra angular do tratamento da ICD, e métodos de monitoramento da descongestão devem ser empregados para avaliar a resposta ao tratamento diurético e a presença de congestão residual antes da alta hospitalar. Para tal fim, podem ser utilizados

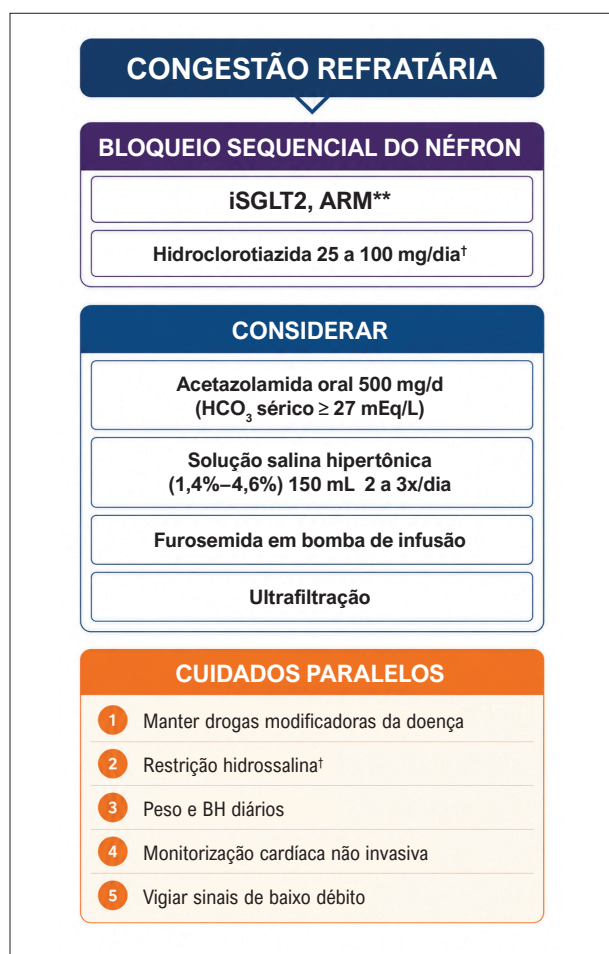


Figura 7.7 – Intervenções para tratamento da congestão refratária.

* Diuréticos de alça apresentam um efeito limiar, abaixo do qual não há resposta diurética significativa. Acima desse limiar, a resposta é dose-dependente, com aumento proporcional da natriurese e da diurese. Na prática clínica, diante de uma resposta insuficiente à terapia diurética, é geralmente mais eficaz aumentar a dose do diurético do que repetir a mesma dose em intervalos mais curtos;

**No estudo ATHENA-HF (Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined with Natriuresis Therapy in Heart Failure), a administração de espironolactona em alta dose (100 mg/dia) não demonstrou superioridade em relação à dose padrão de 25 mg/dia quanto à eficácia na descongestão em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Entretanto, essa dose pode ser considerada no controle da hipocalcemia associada com a descongestão;

†No estudo CLOROTIC (Combining Loop with Thiazide Diuretics for Decompensated Heart Failure), a dose de hidroclorotiazida foi ajustada de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe): pacientes com TFGe > 50 mL/min receberam 25 mg ao dia; aqueles com TFGe entre 20 e 50 mL/min receberam 50 mg ao dia; e pacientes com TFGe < 20 mL/min receberam 100 mg ao dia;

‡O estudo FRESH-UP (Fluid Restriction in Heart Failure vs Liberal Fluid Uptake) demonstrou que a ingestão hídrica de aproximadamente 1.800 mL por dia não resultou em diferença significativa no escore KCCQ em comparação com a restrição hídrica de até 1.500 mL por dia. ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BH: balanço hídrico; HCO₃: bicarbonato; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

Tabela 7.5 – Recomendações para o manejo de congestão refratária na insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza de evidência
Em pacientes que apresentam sinais de congestão persistentes, recomenda-se A FAVOR de uso de doses crescentes de furosemida, dobrando-se a dose progressivamente, seja em bólus intermitente ou em infusão contínua, até atingir-se a dose teto de furosemida.	FORTE	ALTA
Em pacientes que apresentam congestão refratária ao uso isolado de diuréticos de alça, recomenda-se A FAVOR da combinação de diuréticos com diferentes mecanismos de ação, como tiazídicos ou inibidores da anidrase carbônica.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com congestão refratária ao tratamento farmacológico otimizado, incluindo combinação de diuréticos, recomenda-se A FAVOR do uso de terapias de substituição renal por ultrafiltração, em casos selecionados.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com congestão refratária à terapia diurética convencional, com ou sem hiponatremia associada, recomenda-se A FAVOR do uso de solução salina hipertônica associada a diuréticos de alça, particularmente em centros com experiência na estratégia, visando potencializar a resposta diurética	FRACA	BAIXA

escores clínicos de congestão e a ultrassonografia à beira do leito, também chamada de *point-of-care* (POCUS, do inglês *point-of-care ultrasonography*). A POCUS pode incluir o ultrassom pulmonar (LUS, do inglês *lung ultrasound*), da veia cava inferior (VCI) e o VExUS (*Venous Excess Ultrasound Score*).

7.6.1. Escores Clínicos de Congestão

A avaliação clínica e o exame físico são úteis para detectar sinais de congestão e podem ser usados para monitorar a sua resolução com o tratamento diurético.^{445,446} Para padronizar essa avaliação de forma semiquantitativa, vários escores clínicos de congestão foram desenvolvidos. O mais usado no cenário da ICD é o escore de congestão do estudo EVEREST (*Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan*), que exibe correlação com o prognóstico após alta hospitalar por ICD.⁴⁴⁷ Esse escore é calculado pela soma de seis variáveis clínicas (dispneia, ortopneia, fadiga, turgência venosa jugular, estertores pulmonares e edema), cada uma recebendo a pontuação de 0 a 3, de acordo com a gravidade (Quadro 7.4). Esse estudo padronizou também o escore composto de congestão (ECC), calculado pela soma da pontuação da ortopneia, turgência venosa jugular e edema, que são sinais/sintomas mais fortemente associados à presença de hipervolemia/congestão (Quadro 7.4).

Em uma análise *post hoc* do grupo placebo do estudo incluindo 2.061 pacientes mostrou que o ECC obtido na admissão (4,07 + 1,84) reduziu-significativamente para 1,11 + 1,42 na alta hospitalar, momento em que ¾ dos pacientes tinham um ECC de 0 ou 1 e menos de 10% tinham um ECC > 3. Valores do ECC ≥ 3, em relação aos pacientes sem qualquer congestão (ECC = 0) na alta hospitalar foi associado de forma independente a maior taxa de desfechos de morte ou hospitalização por IC tanto em 30 dias quanto no período total de acompanhamento de 9,9 meses. O escore de congestão do EVEREST foi recentemente recomendado como ferramenta para a avaliação do descongestão em um consenso da Sociedade Europeia de Cardiologia.⁴⁴⁸

7.6.2. Monitoramento com Auxílio da Ultrassonografia à Beira do Leito

A avaliação clínica baseada apenas no exame físico pode mostrar-se pouco sensível para estimar a presença de congestão pulmonar e/ou hipervolemia em uma parcela de pacientes com ICD.^{62,446,449,450} A avaliação acurada desses aspectos é crítica para o tratamento adequado de pacientes com ICD, pois a congestão é o principal determinante dos sintomas, da hospitalização e do prognóstico.

O LUS utilizando transdutores portáteis “*handheld*” surgiu como uma ferramenta diagnóstica à beira do leito, de fácil e rápida realização (< 5 min) e baixo custo, que pode fornecer informações adicionais ao exame físico para detecção de congestão pulmonar. Em pacientes hospitalizados com suspeita de ICD, o emprego do LUS tem alta acurácia com sensibilidade de 94 a 97% e especificidade de 97%, sendo superior aos testes diagnósticos tradicionais (radiografia de tórax e PNs).⁴⁵¹⁻⁴⁵⁴

De forma geral, os protocolos de LUS para avaliação de pacientes com ICD utilizam a avaliação dos campos pulmonares para a presença de linhas-B, artefatos em formato de cauda de cometa que partem da linha pleural e “varrem” o campo pulmonar e se correlacionam com o aumento da água pulmonar.⁴⁵²

Pacientes com número aumentado de linhas-B no momento da hospitalização por ICD exibem maior risco de eventos, independentemente do grau de disfunção cardíaca ou outras manifestações de congestão.⁴⁵⁵

Por outro lado, as linhas-B podem reduzir-se rapidamente em pacientes com boa resposta ao tratamento com diuréticos, e o LUS pode ser usado para guiar e titular a terapia de descongestão, podendo diminuir o tempo de hospitalização.^{456,457}

Dessa forma, a presença de congestão residual detectada pelo LUS na pré-alta hospitalar está fortemente associada a desfechos adversos. Em uma revisão sistemática incluindo 13 estudos, a presença ≥ 15 linhas-B em LUS de 28 campos

Quadro 7.4 – Escore de congestão do estudo EVEREST

Sinais e sintomas	Pontuação			
	0	1	2	3
Dispneia	Ausente	Rara	Frequente	Contínua
Ortopneia*	Ausente	Rara	Frequente	Contínua
Fadiga	Ausente	Rara	Frequente	Contínua
Turgência venosa jugular (cm H ₂ O)*	≤ 6	6-9	10-15	≥ 15
Estertores	Ausente	Bases	< 50% campos pulmonares	≥ 50% campos pulmonares
Edema	Ausente/traços	Leve	Moderado	Acentuado

O escore de congestão do estudo Everest é calculado pela soma das pontuações alcançadas por cada um dos seis sinais/sintomas de insuficiência cardíaca. *Esses itens compõem o Escore composto de congestão (ortopneia, turgência venosa jugular, edema). Adaptado de Ambrosy et al.⁴⁴⁷

na alta hospitalar identificou pacientes com risco cinco vezes maior de readmissão por IC ou morte.⁴⁵⁸

Contudo, não existe um consenso universalmente aceito em relação a quantos campos pulmonares, ou zonas pulmonares, devem ser avaliados e os critérios de congestão com significado prognóstico na realização do LUS antes da alta hospitalar, sendo mais comum o emprego de 4, 8 e 28 campos pulmonares. São considerados positivos para congestão os campos pulmonares exibindo ≥ 3 linhas-B. Estudos prospectivos que testaram a associação de presença de linhas-B e prognóstico após a alta por ICD empregando protocolo de imagem de quatro campos pulmonares indicou que a soma de ≥ 7 linhas-B identifica um paciente com congestão pulmonar significativa e pior prognóstico após a alta hospitalar.⁴⁵⁹

No emprego de varredura de oito campos pulmonares, é considerado positivo o paciente exibindo ao menos um campo positivo em cada hemitórax.⁴⁶⁰

Em outro estudo empregando o protocolo de 28 campos, o valor de corte para identificar pior prognóstico foi a soma de ≥ 15 linhas-B.⁴⁶¹

A avaliação da VCI pelo US pode ser realizada com facilidade à beira do leito por meio de dispositivos portáteis, fornecendo uma estimativa confiável da pressão atrial direita e mudanças no estado volêmico em resposta ao tratamento. A presença de VCI persistentemente dilatada (> 20 mm) com baixo índice de colapsabilidade inspiratória ($< 50\%$) antes da alta hospitalar está associada a maior risco de readmissão na fase vulnerável. É importante destacar que a VCI dilatada é um marcador de congestão sistêmica, mas não de congestão pulmonar.⁴⁶²

No entanto, a medida da VCI tem limitações, podendo também estar dilatada em condições como hipertensão pulmonar, pacientes em ventilação com pressão positiva. Para tentar aumentar a acurácia da análise do *status* volêmico e a repercussão do aumento da pressão venosa em diferentes órgãos, foi desenvolvido um protocolo de ultrassom chamado VExUS (*Venous Excess Ultrasound Score*), que avalia e pontua a gravidade da congestão venosa não apenas da VCI, mas também das veias hepáticas, porta e renais.⁴⁶³ Ele utiliza o padrão do doppler pulsado nessas veias quando a VCI tem mais de 2 cm. O protocolo pontua os achados do US e do padrão do doppler pulsado em quatro graus, sendo Escore 0 em pacientes sem congestão até o Escore 3 em pacientes com congestão grave.⁴⁶³

A Tabela 7.6 traz as recomendações para emprego dos métodos de monitoramento da descongestão durante a internação por ICD.

7.7. Suplementação de Oxigênio e/ou Suporte Ventilatório

Em pacientes com ICD que apresentam hipóxia, a suplementação de oxigênio é recomendada.⁴ Na ausência de hipóxia, a suplementação de oxigênio deve ser evitada, dada a evidência de que altas concentrações de oxigênio inalado podem ter efeitos hemodinâmicos adversos (como diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica) em pacientes com ICFe.⁴⁶⁴ O uso de ventilação não invasiva com pressão positiva (VNPP) também é útil em pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca descompensada que apresentam trabalho respiratório significativo. Também foi demonstrado que no edema pulmonar, a VNPP pode afetar uma redução mais rápida da dispneia e correção de distúrbios metabólicos em comparação à oxigenoterapia isoladamente.^{417,465}

Em uma metanálise de 32 estudos, Vital et al. mostraram que o uso de VNPP leva a uma redução do desconforto respiratório e da necessidade de intubação em pacientes com edema pulmonar.⁴⁷⁶ A ventilação não invasiva com pressão positiva deve ser iniciada o mais breve possível em pacientes com dificuldade respiratória (frequência respiratória > 25 respirações/min, $SpO_2 < 90\%$).⁴ Em todos os pacientes em VNPP, é necessária a monitorização contínua das funções vitais, com verificações periódicas das trocas gasosas. Em caso de agravamento ou insuficiência respiratória, recomenda-se a intubação.

A Tabela 7.7 traz as recomendações sobre suplementação de oxigênio ou suporte ventilatório nos pacientes com ICD. A profilaxia da trombose venosa profunda é recomendada para todos os pacientes hospitalizados com ICD, exceto em caso de contraindicações para seu uso.⁴

7.8. Vasodilatadores

Vasodilatadores intravenosos, nomeadamente nitratos ou nitroprussiato, dilatam os vasos venosos e arteriais, levando a uma redução no retorno venoso ao coração, menos congestão, menor pós-carga, aumento do volume sistólico e consequente alívio dos sintomas. Os nitratos atuam principalmente nas veias periféricas, enquanto o nitroprussiato é um dilatador arterial e venoso mais equilibrado.^{467,468} Devido aos seus mecanismos de ação, os vasodilatadores intravenosos podem

Tabela 7.6 – Recomendações do uso de métodos de monitoramento da descongestão durante internação por insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR do uso de escores clínicos de congestão para monitoramento da descongestão ao longo da internação por insuficiência cardíaca descompensada.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da utilização de ultrassonografia à beira do leito, se disponível, para monitoramento mais acurado da descongestão durante internação por ICD, visando ajuste volêmico mais adequado.	FORTE	MODERADA

Tabela 7.7 – Recomendação da suplementação de oxigênio ou suporte ventilatório nos pacientes hospitalizados por ICD

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR da suplementação de oxigênio em pacientes com $SpO_2 < 90\%$ ou $PaO_2 < 60$ mmHg para corrigir hipoxemia.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR de início precoce de ventilação não invasiva com pressão positiva, quando a frequência respiratória > 25 respirações/min e a $SpO_2 < 90\%$, para diminuir o desconforto respiratório e reduzir a taxa de intubação orotraqueal.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da intubação orotraqueal para insuficiência respiratória progressiva apesar do emprego de suplementação de oxigênio e ventilação com pressão positiva não invasiva.	FORTE	BAIXA

ser mais eficazes do que os diuréticos nos pacientes cujo edema pulmonar agudo é causado pelo aumento da pós-carga e da redistribuição de fluidos para os pulmões na ausência ou com acúmulo mínimo de fluidos.^{404,469-471} No entanto, dois ECRs recentes comparando o tratamento usual com a vasodilatação intensiva e sustentada precoce não conseguiram mostrar um efeito benéfico dos vasodilatadores intravenosos vs. diuréticos em altas doses.^{472,473} Nenhuma recomendação favorecendo um regime baseado no tratamento vasodilatador vs. o tratamento usual pode ser dada, até o momento, com objetivo de melhorar desfechos clínicos relevantes.

Contudo, vasodilatadores intravenosos podem ser considerados para aliviar os sintomas de congestão pulmonar em pacientes com ICD quando a PAS for ≥ 110 mmHg. Eles podem ser iniciados em doses baixas e titulados para alcançar melhora clínica e controle da PA. Os nitratos são geralmente administrados com um bolus inicial seguido por infusão contínua. No entanto, eles também podem ser administrados em bolus repetidos. A nitroglicerina pode ser administrada em bolus de 1 a 2 mg em pacientes gravemente hipertensos com edema pulmonar agudo.⁴⁷⁰ Deve-se tomar cuidado para evitar hipotensão devido à diminuição excessiva da pré- e pós-carga.

Por esse motivo, eles devem ser usados com extrema cautela em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e/ou estenose aórtica grave. No entanto, efeitos favoráveis foram descritos em pacientes com disfunção sistólica do VE e estenose aórtica quando os vasodilatadores foram administrados com monitoramento cuidadoso dos parâmetros hemodinâmicos.

7.9. Agentes Inotrópicos

O aumento da incidência dos casos de IC e o progresso no tratamento dessa síndrome na sua fase crônica têm levado a um número cada vez maior de pacientes com quadro de IC avançada promovendo múltiplas hospitalizações e evolução para maior comprometimento multisistêmico.^{474,475} Nesse cenário de quadros de ICD com importante comprometimento hemodinâmico, hipotensão arterial sintomática, baixo débito cardíaco com disfunção orgânica ou no CC, está indicado o suporte terapêutico com inotrópicos ou fármacos vasoativos.^{476,477}

O Quadro 7.5 resume as principais características dos agentes inotrópicos usados no tratamento da ICD com baixo débito. Não existem evidências de melhora de sobrevida

Quadro 7.5 – Características relevantes dos agentes inotrópicos mais frequentemente utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada com baixo débito

	Dobutamina	Milrinone	Levosimendana
Mecanismo de ação	Agonista β_1 e β_2 adrenérgico	Inibidor da fosfodiesterase 3 (inotropismo + lusitropismo)	Sensibilizador de cálcio (inotropismo sem $\uparrow VO_2$)
Classe farmacológica	Catecolamina sintética	Inibidor de fosfodiesterase	Sensibilizador de cálcio
Dose inicial	0,5–1 $\mu\text{g/kg/min}$	50 $\mu\text{g/kg}$ em 10 min (bólus opcional)	6–12 $\mu\text{g/kg}$ (bólus opcional)
Dose de manutenção	2–20 $\mu\text{g/kg/min}$ (até 40 $\mu\text{g/kg/min}$)	0,375–0,75 $\mu\text{g/kg/min}$ (contínua)	0,1–0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ (até 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$)
Duração de ação	Rápida (minutos) Reversível	Intermediária Reversível	Prolongada (até 24–48 h)
Efeito inotrópico	+++ (forte)	++ (moderado)	++ a +++ (forte)
Efeito vasodilatador	+ (leve)	++ a +++ (forte)	++ (moderado)
Efeito lusitrópico	- (ausente)	+++ (forte)	++ (moderado)

Diretrizes

Consumo O ₂ miocárdico	↑↑ (aumentado)	↓ (reduzido)	→ (inalterado)
Taquicardia	↑↑ (frequente)	↑ (ocasional)	↑ (ocasional)
Indicações principais	Insuficiência cardíaca aguda descompensada Choque cardiogênico Desmame de suporte mecânico	Insuficiência cardíaca aguda descompensada Choque cardiogênico Pacientes em betabloqueio Hipertensão pulmonar	Insuficiência cardíaca aguda descompensada Choque cardiogênico Desmame de suporte mecânico Pacientes com betabloqueio
Contraindicações	Estenose aórtica/pulmonar Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva Hipovolemia não corrigida	Estenose aórtica/pulmonar Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva Hipovolemia não corrigida Insuficiência renal grave	Hipotensão grave Taquiarritmias não controladas Obstrução mecânica Estenose aórtica severa
Efeitos colaterais comuns	Taquicardia Arritmias ventriculares Hipertensão/hipotensão Angina Hipocalcemia	Hipotensão Arritmias supraventriculares Arritmias ventriculares Exacerbação de obstrução VSOP	Hipotensão Taquicardia Arritmias Cefaleia Isquemia miocárdica (rara)
Ajuste em insuficiência renal	Não requer ajuste	Requer ajuste importante	Ajuste mínimo necessário
Potencial benefício em mortalidade	Não demonstrado	Não demonstrado (possível aumento em alguns estudos)	Redução de mortalidade em alguns estudos
Vantagens	• Ação rápida • Reversível • Titulação fácil • Sem ajuste renal	• Menor taquicardia • Vasodilatação forte • Lusitropismo • Útil em betabloqueio	• Ação prolongada • Sem ↑ VO₂ • Potencial benefício mortalidade • Melhor função ventricular esquerda
Desvantagens	• ↑ VO₂ miocárdico • Taquicardia frequente • Arritmias • Curta duração	• Risco de hipotensão • Requer ajuste renal • Menos inotrópico que dobutamina • Custo elevado	• Risco de hipotensão • Disponibilidade limitada • Custo elevado
Situação clínica preferencial	Necessidade de ajuste rápido Função renal preservada Pacientes sem betabloqueio	Pacientes em betabloqueio Hipertensão pulmonar Necessidade de vasodilatação Risco de taquiarritmia	Necessidade de efeito prolongado Preocupação com VO ₂ miocárdico Desejo de benefício mortalidade Disponibilidade regional

VSVE: via de saída do ventrículo esquerdo.

com uso de inotrópicos, sendo que em algumas coortes houve aumento da mortalidade.^{478,479} Assim, esta estratégia de tratamento tem como objetivo melhorar o débito cardíaco e manter a perfusão adequada dos diferentes órgãos e tecidos e deve ser utilizada pelo menor tempo e menor dose necessária para o ajuste hemodinâmico.

A Tabela 7.8 traz as recomendações para uso de agentes inotrópicos na ICD

7.10. Vasopressores

O uso de fármacos vasopressores se faz indicado e necessário para manter a perfusão tecidual e manutenção da vida em um

cenário de ICD com grave comprometimento hemodinâmico, em que a perfusão dos diferentes órgãos e tecidos se apresenta altamente comprometida e associada a quadro importante de hipotensão arterial, assim como nos quadros de CC.^{480,481} O Quadro 7.6 resume as principais características dos agentes vasopressores utilizados na ICD. Portanto, em pacientes em uso, em espera, ou sem condições de uso de dispositivos de assistência circulatória ou transplante cardíaco, a manutenção do equilíbrio hemodinâmico com uso de vasopressores associados ou não a inotrópicos se faz necessária.⁴⁸²

A Tabela 7.9 traz a recomendação para emprego de agente vasopressor em pacientes com ICD.

Tabela 7.8 – Recomendações sobre uso de inotrópicos na insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com evidências de baixo débito/hipoperfusão e pressão arterial sistólica < 90 mmHg, recomenda-se A FAVOR do uso de inotrópicos beta-adrenérgicos para aumentar o débito cardíaco e a perfusão tissular periférica.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se CONTRA o uso rotineiro de inotrópicos para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.	FORTE	BAIXA

Quadro 7.6 – Principais características farmacológicas dos agentes vasopressores mais utilizados na insuficiência cardíaca descompensada

Droga	Receptores adrenérgicos em que atua	Efeito farmacológico	Dose em infusão contínua	Efeitos colaterais
Norepinefrina	$\alpha 1$ agonista $\beta 1$ agonista	Vasoconstrictor	0,2 a 1,0 $\mu\text{g/kg/min}$	Taquiarritmia, hipertensão, necrose de tecidos
Adrenalina	$\alpha 1$ agonista $\beta 1$ agonista $\beta 2$ agonista	Inotrópico Cronotrópico Vasoconstrictor	0,05 a 0,5 $\mu\text{g/kg/min}$	Taquiarritmia, cefaleia, hipertensão

Tabela 7.9 – Recomendação do emprego de agente vasopressor na insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR do uso de um agente vasopressor em situações de grave comprometimento hemodinâmico com hipotensão importante que comprometa a perfusão dos diferentes órgãos e tecidos.	FORTE	BAIXA

7.11. Digitálicos

Ainda não existem estudos randomizados para determinar o papel dos digitálicos na ICD. O estudo DIG mostrou que a digoxina reduziu as hospitalizações por todas as causas e hospitalizações por IC, além de uma tendência para diminuição no risco de morte atribuída à piora da IC.¹⁷³

Análises de banco de dados e coorte internacional mostraram que a digoxina foi usada em 1 em cada 10 pacientes no pronto-socorro, associada à descompensação cardíaca por FA com resposta ventricular rápida, e que seu uso após um episódio de ICD tinha certas características dos pacientes (FA, sexo feminino, FEVE reduzida, sem DM, sem DRC), mas sem efeito na mortalidade de 30 dias ou nos resultados de 90 dias.⁴⁸³⁻⁴⁸⁵ Entre pacientes idosos hospitalizados com ICFer com terapias médicas orientadas por diretrizes, a descontinuação da digoxina pré-admissão foi associada a piores resultados.⁴⁸⁶

A digoxina pode ser administrada em bólus de 0,25 a 0,5 mg intravenoso se não tiver sido usada anteriormente, porém pacientes com função renal reduzida ou flutuante, pacientes mais velhos, aqueles com baixo peso corporal e mulheres apresentam maior risco de toxicidade por digoxina e podem exigir monitoramento mais frequente, incluindo níveis de

digoxina.⁴ Em pacientes com FA e IC, a digoxina é razoável para controle da FC em combinação com outros agentes de controle da FC ou como monoterapia se outros agentes não forem tolerados.⁴⁸⁷

A Tabela 7.10 traz a recomendação para uso de digitálicos na ICD.

7.12. Opiáceos

Morfina e benzodiazepínicos de meia-vida curta (midazolam) foram testados na ICD, indicando alívio de ansiedade/dispneia e melhora da vasoconstrição que acompanha as crises hipertensivas.⁴⁸⁸ ECRs não forneceram evidências convincentes de benefício clínico para seu uso em pacientes com ICD. Em uma metanálise com 152.859 pacientes, o uso de morfina no edema agudo de pulmão (EAP) cardiogênico foi associado de forma significativa a piores resultados.⁴⁸⁹

O estudo randomizado MIMO (*Midazolam versus morphine in acute cardiogenic pulmonary oedema*) com uso de midazolam vs. morfina em pacientes com EAP atendidos no pronto-socorro não mostrou diferença significativa na mortalidade intra-hospitalar, mas houve incremento significativo de eventos adversos graves aos 30 dias no

grupo morfina.⁴⁹⁰ Os resultados do MIMO devem ser vistos com cautela porque houve perda de poder estatístico para avaliar diferenças no objetivo primário quando o estudo foi interrompido prematuramente pelo Conselho de Monitoramento de Dados e Segurança (DSMB) e o tamanho de amostra previsto não foi atingido.⁴⁹¹

Uma metanálise com 1.180 registros mostrou que os opioides para tratar a falta de ar na IC são questionáveis e podem ser apenas a última opção se outras opções falharem ou em caso de emergência.⁴⁹² O uso rotineiro não é recomendado devido a riscos de efeitos adversos, como náusea, hipotensão, bradicardia e depressão respiratória, além de controvérsias a respeito de maior risco de mortalidade com seu uso.⁴⁹³

A Tabela 7.11 traz a recomendação para uso de opiáceos na ICD.

7.13. Profilaxia de Tromboembolismo

No contexto de pacientes hospitalizados com ICAD, a profilaxia de tromboembolia venosa (TEV) é recomendada. As opções incluem enoxaparina, heparina não fracionada ou rivaroxabana, que demonstraram reduzir a evidência radiográfica de trombose venosa, embora seus efeitos na mortalidade ou nas taxas de embolia pulmonar clinicamente significativas permaneçam obscuros.⁴⁹⁴

Em pacientes com ICD, o uso de terapia anticoagulante é principalmente guiado pela presença de fatores de risco específicos, como FA ou histórico de eventos tromboembólicos. Recomenda-se anticoagulação para pacientes com IC e FA usando a pontuação CHA₂DS₂-VASc (*Congestive Heart*

Failure, Hypertension, Age ≥ 75 Years, Diabetes Mellitus, Stroke, Vascular Disease, Age 65-74 Years, Sex Category) para avaliar o risco de acidente vascular cerebral e orientar a terapia.⁴⁹⁴ Para pacientes com IC em ritmo sinusal, o uso rotineiro de anticoagulação não é geralmente recomendado devido à falta de evidências que sustentem um benefício de mortalidade e ao risco aumentado de sangramento.⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷

A decisão de usar anticoagulação em pacientes com IC e ritmo sinusal deve ser individualizada, considerando os benefícios e riscos potenciais, particularmente o risco de sangramento grave.^{495,496}

No geral, embora a anticoagulação seja claramente indicada em pacientes com ICD e FA, seu uso naqueles com ritmo sinusal deve ser cuidadosamente considerado e, geralmente, não é recomendado, a menos que existam outras indicações para anticoagulação.

A Tabela 7.12 traz a recomendação para uso de anticoagulação em pacientes com ICD.

7.14. Síndromes Cardiorrenais na Insuficiência Cardíaca Descompensada e seus Manejos

7.14.1. Síndrome Cardiorrenal na Insuficiência Cardíaca Descompensada

A síndrome cardiorrenal (SCR) representa um dos maiores desafios no manejo da ICD. Ela resulta da interação bidirecional entre coração e rins, em que a congestão sistêmica e venosa, a redução do débito cardíaco e a ativação neuro-hormonal contribuem para a deterioração progressiva da função renal.

Tabela 7.10 – Recomendação do uso de digitálicos na insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com ICD e fibrilação atrial de alta resposta ventricular, recomenda-se A FAVOR do uso de digitálicos para controle da frequência cardíaca.	FRACA	BAIXA

Tabela 7.11 – Recomendação do uso de opiáceos na insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, recomenda-se CONTRA o uso rotineiro de opioides, a não ser em pacientes selecionados com dor intensa/intratável ou ansiedade.	FORTE	BAIXA

Tabela 7.12 – Recomendação do uso de anticoagulação na insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes sem contraindicação para anticoagulação, recomenda-se A FAVOR do uso de profilaxia de tromboembolismo com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada, para reduzir o risco de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar.	FORTE	ALTA

A piora da função renal (PFR), que pode ser definida como aumento de creatinina sérica $> 0,3$ mg/dL em relação ao valor basal, é um achado frequente na admissão do paciente com ICD, sendo encontrado em 30 a 50% dos casos, constituindo um marcador de mau prognóstico associado a aumento da mortalidade e de readmissões hospitalares por ICD.⁴⁹⁸

Ainda que a hipoperfusão renal participe do mecanismo da PFR na admissão de pacientes com ICD, o seu principal determinante é o aumento da pressão venosa central e da veia renal, levando à congestão renal e piora da filtração glomerular.⁴⁹⁹ Sem sinais de baixo débito é a terapia de descongestão com uso de doses efetivas de furosemida endovenosa. Nesse cenário, o aumento da pressão intra-abdominal pela presença de ascite volumosa também pode contribuir para a PFR, e a paracentese de alívio está indicada, podendo também trazer mais conforto para o paciente.⁵⁰⁰⁻⁵⁰²

7.14.2. Trajetórias da Função Renal Durante o Tratamento da Insuficiência Cardíaca Descompensada

No contexto da ICD, a resposta ao tratamento diurético é um determinante crucial da trajetória clínica. A capacidade de remover excesso de volume sem provocar deterioração renal define prognóstico, tempo de internação e risco de recorrência. Cinco fenótipos distintos de resposta à terapia diurética ao longo da internação hospitalar podem ser encontrados, cada um com implicações fisiopatológicas, prognósticas e manejo próprios, que são resumidos no Quadro 7.7 e na Figura 7.8. O reconhecimento precoce desses fenótipos permite uma abordagem mais personalizada da ICD complicada pela síndrome cardiorrenal. Enquanto alguns pacientes podem se beneficiar da intensificação da terapia diurética ou da associação com vasodilatadores, outros necessitam de estratégias alternativas, como ultrafiltração, ajuste hemodinâmico guiado por parâmetros invasivos ou até suporte renal temporário.

Assim, a trajetória clínica da síndrome cardiorrenal não é uniforme, mas depende da interação dinâmica entre congestão, resposta diurética e preservação da função renal, representada nesses cinco perfis de evolução.

7.15. Outras Apresentações da Insuficiência Cardíaca Descompensada

7.15.1. Edema Pulmonar Agudo

O EAP é uma importante causa de internação não programada, especialmente na população idosa (idade superior a 65 anos).^{1,4,11,402,404,406,408-414,503,504}

Trata-se de uma condição clínica grave com mortalidade hospitalar estimada em 4 a 10% e taxas de rehospitalização também elevadas, variando de 15% no 1º mês até cerca de 50% em 6 meses. Um a cada três pacientes admitidos por EAP vão falecer em 1 ano.^{4,406,504}

O EAP pode ser definido pela súbita elevação das pressões capilares, resultando em falência aguda ventricular (sistólica e diastólica) ou insuficiência mitral grave.⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁷

Clinicamente, os pacientes manifestam a congestão pulmonar por dispneia, ortopneia, taquipneia (frequência

respiratória > 25 /irpm), aumento do trabalho ventilatório, hipoxemia e insuficiência respiratória.^{1,4,504} O mecanismo do EAP envolve falência aguda do VE com aumento da pressão capilar pulmonar.

O reconhecimento precoce é mandatório. Anamnese, exame físico, radiografia de tórax, ultrassonografia pulmonar e NT-proBNP são ferramentas amplamente disponíveis que podem facilitar o diagnóstico.^{464,504,507} Nesse cenário, vale lembrar que valores de BNP < 100 pg/mL ou de NT-proBNP < 300 pg/mL exibem alto valor preditivo negativo.

Os objetivos terapêuticos imediatos são o reestabelecimento da oxigenação tecidual, alívio dos sintomas congestivos e adequado controle de duplo produto (em especial PA). A suplementação de oxigênio (invasiva ou não invasiva), diuréticos e vasodilatadores são a base do tratamento.^{504,508}

7.15.2. Falência Isolada do Ventrículo Direito

A falência isolada do ventrículo direito (FIVD) pode ocorrer em diferentes cenários clínicos e, frequentemente, seu diagnóstico é negligenciado por fatores que a ocultam.⁵⁰⁹ Um exemplo comum ocorre em perioperatório de cirurgia cardíaca combinada em que a manifestação de hipotensão arterial, e a pouca monitorização é interpretada como vasoplegia isolada. Em casos de embolia pulmonar (EP), o choque obstrutivo, por vezes, pode ser confundido como secundário à hipoxemia. Por vezes, em paciente com síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA) grave, a hipoxemia e hipertermia podem levar à clínica de falência de VD e mimetizar um choque obstrutivo por EP.^{509,510} Dessa forma, realizar o diagnóstico etiológico, ecocardiográfico e, por vezes, o manejo com hemodinâmica invasiva, ajudar-nos-á na melhor solução de suporte, bem como determinação prognóstica.^{509,511}

É importante destacar que variações em pré- e pós-carga têm grande influência no VD. O fato de ser uma câmara em regime de baixas pressões nos permite observar grades variações em sua *performance* a partir da otimização da pré- e pós-carga, mesmo se o VD for disfuncionante.^{509,511} Destacamos, aqui, o importante papel da medida invasiva da pressão da artéria pulmonar (índice de pulsatilidade da artéria pulmonar – PAPI, do inglês *pulmonary artery pulsatility index*) como variável hemodinâmica prognóstica nessa avaliação.⁵¹⁰ Esse índice correlaciona a capacidade da câmara direita em gerar pressão frente ao leito vascular pulmonar e o correlaciona à sua capacidade de manejar a pré-carga.⁵⁰⁹

Também observamos grande influência do VE na sua capacidade contrátil, uma vez que, morfológicamente, os feixes transversais das fibras miocárdicas os unem e contribuem para uma relação de interdependência intrínseca tanto muscular quanto elétrica.⁵⁰⁹ Por outro lado, a capacidade contrátil do VD está relacionada à incursão de suas fibras longitudinais, especialmente relacionadas ao movimento de incursão do ânulo tricúspide. Desse modo, podemos destacar a medida do *strain* longitudinal do ventrículo direito (SLVD) para avaliação prognóstica usando o ecocardiograma.⁵¹¹

As diferentes etiologias da disfunção aguda de VD incluem o tromboembolismo pulmonar (TEP), como citado, o tamponamento cardíaco, o infarto do VD, cardiomiopatias múltiplas e a disfunção de VD secundária ao implante de

Quadro 7.7 – Caracterização dos diferentes fenótipos clínicos, conforme a evolução da função renal e resposta da terapia em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada

1. Respondedor: boa diurese e função renal preservada

- **Características:** resposta adequada à terapia diurética, com alívio dos sintomas de congestão e estabilidade da função renal.
- **Trajetória:** esse é o cenário ideal, associado a desfechos mais favoráveis, menor tempo de hospitalização e menor risco de reinternação.
- **Mecanismo predominante:** sobrecarga volêmica sem grande comprometimento renal estrutural, com disfunção renal reversível após descongestão.
- **Conduta:** manter mesmo esquema diurético até o objetivo estabelecido de peso/resolução das manifestações de congestão e melhora clínica.

2. Pseudopiora da função renal: boa resposta diurética com piora da função renal (aumento da creatinina sérica)

- **Características:** redução significativa da congestão, porém acompanhada de elevação de creatinina ou queda da taxa de filtração glomerular.
- **Trajetória:** considerada a forma “paradoxal” da síndrome cardiorrenal. Apesar da melhora clínica da congestão, a piora laboratorial da função renal não está associada a maior mortalidade a longo prazo.
- **Mecanismo predominante:** redução da pressão de enchimento venoso renal, mas também queda da perfusão renal por hipovolemia relativa ou vasoconstrição intrarrenal.
- **Conduta:** manter mesmo esquema diurético até o objetivo estabelecido de peso/resolução das manifestações de congestão e melhora clínica.

3. Não respondedor: má resposta diurética com função renal preservada

- **Características:** necessidade de doses crescentes de diuréticos para atingir a resposta diurética adequada, porém sem elevação significativa da creatinina.
- **Trajetória:** pacientes mantêm congestão residual, maior risco de persistência dos sintomas e de readmissões, mesmo sem deterioração renal imediata.
- **Mecanismo predominante:** resistência diurética relacionada à ativação neuro-hormonal, disfunção tubular ou absorção intestinal irregular de diuréticos.
- **Conduta:** usualmente, recomenda-se seguir o algoritmo de uso de furosemida endovenosa na insuficiência cardíaca aguda e, consequentemente, dobrar a dose de furosemida; após atingir a dose teto de furosemida endovenosa, pode ser necessário associar diuréticos combinados (terapia combinada), introduzir ou aumentar vasodilatadores endovenosos e, eventualmente, considerar o emprego de ultrafiltração.

4. Perfil morno: má resposta diurética com piora da função renal, mas sem manifestações de baixo débito/hipoperfusão tissular

- **Características:** pacientes exibem sinais de hipervolemia, particularmente sistêmica, com ausência de descongestão adequada, associada a deterioração progressiva da função renal, mas sem evidências de baixo débito/hipoperfusão na avaliação clínica não invasiva à beira-do-leito (“perfil morno” da classificação de Stevenson). É comum que esses pacientes tenham falência do ventrículo direito, hipertensão pulmonar insuficiência tricúspide mais grave.
- **Trajetória:** pacientes que persistem com sinais de hipervolemia, particularmente sistêmica, com maior risco de persistência dos sintomas congestivos e readmissões, a deterioração renal implica em pior prognóstico.
- **Mecanismo predominante:** a piora da função renal nesses pacientes se deve à redução da perfusão renal, mas sem sinais de baixo débito ao exame físico. O principal mecanismo do perfil morno é um “mismatch” (discordância) da pré-carga das câmaras direitas (que mostram hipervolemia/aumento das pressões de enchimento) e das câmaras esquerdas (que podem ter pressão de enchimento baixa), que está associada ao aumento da resistência arteriolar pulmonar.
- **Conduta:** tratamento semelhante ao perfil C, com associação de vasodilatadores ou inotrópicos endovenosos.

5. Perfil C: má resposta diurética com piora da função renal com manifestações de baixo débito/hipoperfusão tissular

- **Características:** ausência de descongestão adequada, associada a deterioração progressiva da função renal.
- **Trajetória:** pior prognóstico entre os fenótipos, com elevada mortalidade e risco de necessidade de terapias de substituição renal ou suporte circulatório avançado, seja farmacológico ou mecânico.
- **Mecanismo predominante:** combinação de resistência diurética com agressão renal estrutural ou funcional irreversível, muitas vezes em contexto de congestão refratária e pobre perfusão tecidual.
- **Conduta:** tratamento do perfil C. Associar inotrópicos ou vasodilatadores endovenosos conforme status hemodinâmico. Usualmente em centro de terapia intensiva.

Fenótipos clínicos de evolução da função renal em pacientes com ICD

Pacientes com congestão/hipervolemia persistente				
Piora da função renal	Resposta diurética	Baixo débito	Fenótipo clínico	Conduta
–	+	–	Respondedor	Manter diurético
+	+	–	Pseudo-PFR	Manter diurético
–	–	–	Não respondedor	Progridir diurético Terapia combinada UF
+	–	–	Perfil morno	Vasodilatador EV Inotrópico
+	–	+	Perfil C	CTI Vasodilatador EV Inotrópico

Figura 7.8 – Resumo dos fenótipos clínicos de evolução da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e as condutas clínicas a serem consideradas. CTI: centro de terapia intensiva; EV: endovenoso; PFR: piora da função renal; UF: ultrafiltração.

dispositivo de assistência circulatória esquerda. A falência primária isolada do enxerto de VD também é uma conhecida complicação pós-transplante cardíaco, sendo geralmente associada a hipertensão pulmonar perioperatória, reconstrução da artéria pulmonar ou anormalidades anatômicas cardíacas congênitas que requerem adaptação cirúrgica, como persistência de veia cava superior esquerda. A cirurgia orovalvar combinada, complicada com hipertensão arterial pulmonar (HAP) e em ambiente de hipervolemia e/ou reoperação de disfunção de prótese mitral também está associada à má adaptação e disfunção aguda do VD, bem como a uma má adaptação à plastia tricúspide em casos complexos.

O tratamento envolve entender a gravidade, identificar fatores-gatilho da disfunção e otimizar o *status* volêmico. Devem ser consideradas estratégias que visam reduzir a pós-carga do VD e melhorar o fluxo sanguíneo pulmonar, incluindo o uso de inodiladores, como milrinone, e óxido nítrico inalatório. Em casos cirúrgicos, medidas de despressurização torácica, como a extubação precoce, quando clinicamente viáveis, podem melhorar o desempenho do VD.

É importante lembrar que a adrenalina em dose beta (baixa dose, de 0,03 a 0,1 mcg/kg/min) pode potencializar a contração longitudinal do VD.⁵¹² Em casos de alto escore vaso-inotrópico e clara falência do VD, é importante considerarmos a instalação de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO, do inglês *extracorporeal membrane oxygenation*) venoarterial, ou ainda, considerar a canulação

do átrio direito com devolução na artéria pulmonar em modalidade conhecida como Oxi-RVAD (*Oxygenated Right Ventricular Assist Device*).⁵¹³

7.15.3. Choque Cardiogênico

O CC segue como uma apresentação clínica de alta mortalidade. Estima-se que ele ocorra em torno de 10% dos casos associado a IAM e seja responsável por 50% dos óbitos precoces.⁵¹⁴ A casuística observada em outras causas de cardiomiopatia de instalação aguda é semelhante.⁵¹⁵⁻⁵¹⁷ Isso corrobora ser fundamental uma estruturação de cuidado específico e precoce no estabelecimento do melhor diagnóstico e suporte no processo de cuidado. Para tanto, as recomendações seguem a organização destacada na diretriz de 2018, com a construção de times de choque, bem como a utilização da classificação de choque SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions)⁵¹⁸ – objetivando padronizar o CS em sua gravidade e entender a ocorrência de uma parada cardiorrespiratória (PCR) como modificadora do prognóstico dessa síndrome clínica. Cabe, aqui, destacar a recente relevância na modificação da construção de estudos clínicos de CS a partir do ensaio DanGer Shock (*Danish-German Cardiogenic Shock Trial*).⁵¹⁴ com a exclusão de pacientes pós-PCR, sendo isso um fator de viés nos estudos randomizados realizados até então.^{519,520}

A caracterização do perfil fenotípico do choque a partir de novos marcadores de disfunção ventricular entra em

discussão,^{510,521,522} como CPO (Cardiac Power Output), PAPI, API (Aortic Pulsatility Index), além de pensar quanto ao melhor tipo de suporte e seu impacto⁵¹⁶ (esse tema será discutido em tópico específico de suporte mecânico temporário). Discussões quanto à estruturação de suporte multiplataforma e revisão de desfecho primário sobre o uso de estratégias combinadas de intervenções parecem ser o próximo passo na construção de desfechos do CS.^{510,517,522} Essa abordagem envolve o treinamento para a mais rápida e correta interpretação da apresentação hemodinâmica do paciente, muitas vezes, com o diagnóstico realizado por hemodinâmica invasiva em cenário controlado ainda no laboratório de hemodinâmica. Esse processo, como parte da ativação do time de choque, pode facilitar a instalação do melhor suporte no CS, prevenindo PCR ou deterioração hemodinâmica nas horas subsequentes. O mesmo pode ocorrer no centro cirúrgico, em que a ativação do time de choque e uma melhor monitorização podem levar a intervenções assertivas e prevenir a deterioração clínica a partir da melhor interpretação fenotípica do choque.^{509,517,522}

No manejo do CC, a monitorização hemodinâmica invasiva com cateter de artéria pulmonar deve ser considerada de maneira precoce, particularmente quando existirem incertezas em relação ao diagnóstico e à evidência de disfunções orgânicas iminentes ou quando a resposta ao manejo inicial for inadequada. Apesar de historicamente controversa, existem evidências crescentes de que a utilização do cateter de artéria pulmonar em pacientes com CC pode impactar os desfechos.^{517,522} O uso de drogas vasoativas é a forma mais rápida e imediata de instituir suporte circulatório. O efeito inotrópico ajuda a contrabalançar a queda do débito cardíaco por aumento da pós-carga. No entanto, doses elevadas estão associadas a piores desfechos, tanto pelo cenário hemodinâmico deletério quanto pelo efeito direto de aumento da demanda miocárdica de oxigênio. Existem poucas evidências comparando vasopressores em pacientes com choque de qualquer etiologia, e as decisões de uso devem ser baseadas na experiência clínica e no perfil hemodinâmico.

Preconiza-se a utilização das menores doses possíveis e pelo menor tempo possível. A tendência contemporânea é combinar diferentes agentes em menores doses e evitar doses extremas para prevenir a vasoconstrição isquêmica. O escalonamento rápido de vasopressores catecolaminérgicos (por exemplo, aumento de noradrenalina superior a 0,2 µg/kg/min em 2 h) sem melhora do quadro de hipotensão pode indicar ciclo vicioso de toxicidade e resistência. Algoritmos de escalonamento de doses de inotrópicos e vasopressores possuem impacto prognóstico e, talvez, possam auxiliar nas decisões terapêuticas.

A Tabela 7.13 traz as recomendações para o monitoramento e tratamento do CC em pacientes com ICA.

7.16. Transição de Cuidados e Otimização do Tratamento Medicamentoso na Fase Tardia da Internação

A hospitalização por ICD caracteriza um momento crucial na história natural da doença, com mortalidade intra-hospitalar de 10,9%, e elevadas taxas de rehospitalização em 90 dias e 12 meses, 24,3 e 44,4%, respectivamente.²³ Além disso, após um episódio de ICD, o risco estimado de morte é seis vezes maior no 1º mês após a alta hospitalar.⁵²³ Assim, com o objetivo de minimizar esses eventos, duas estratégias são fundamentais: garantir a descongestão efetiva e iniciar ou otimizar TMF durante a internação hospitalar.

Vários estudos mostram os efeitos benéficos da TMF logo após seu início, com evidências que suportam a introdução dessas medicações antes da alta, se já não estiverem em uso, e sua titulação em pacientes hemodinamicamente estáveis, sem hipervolemia e função renal estável.⁴⁴⁵⁻⁴⁶⁰

Uma análise recente do SOLVD mostrou que, com o uso de enalapril em comparação ao placebo, houve uma redução significativa de morte ou hospitalização por IC em 30 dias após a randomização.⁵²⁴ Também foi verificado benefício semelhante com o carvedilol, com redução de morte e hospitalização após 14 a 21 dias do seu início.⁵²⁵

Tabela 7.13 – Recomendações para monitoração e tratamento do choque cardiogênico

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR de monitorização contínua da pressão arterial com linha arterial.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR de monitorização com cateter em artéria pulmonar em casos de incerteza diagnóstica e/ou limitada resposta terapêutica inicial.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR de monitorização hemodinâmica não invasiva (débito cardíaco não invasivo contínuo, ecocardiograma transtorácico e/ou transesofágico).	FRACA	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR de otimização do estado volêmico com soluções cristaloides na ausência de sinais de congestão.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do uso de agentes inotrópicos beta-agonistas para estabilização hemodinâmica e melhora do débito cardíaco.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do uso de vasopressor (preferencialmente noradrenalina) para manter a perfusão de órgão-alvo, a despeito de uso concomitante de inotrópico.	FRACA	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da atuação multidisciplinar coordenada com estratégia de time de choque.	FORTE	ALTA

assim como com os ARMs, com redução significativa de morte cardiovascular ou hospitalização após 19 dias do seu início.⁵²⁶

O estudo PIONEER-HF mostrou que é seguro e eficaz iniciar sacubitril-valsartana em pacientes hospitalizados por ICD após estabilização hemodinâmica, com maior redução de NT-proBNP quando comparado ao enalapril, benefício evidente a partir de 1 semana de uso da medicação. Além disso, rehospitalizações por IC e o desfecho composto de eventos clínicos graves (morte, rehospitalização, implante de um dispositivo de assistência ventricular e inclusão em lista de transplante) também foram reduzidos com o início intra-hospitalar de sacubitril-valsartana vs. enalapril.¹⁴³

Esses mesmos benefícios são evidenciados também com iSGLT2.

No ensaio clínico DAPA-HF, a introdução de dapagliflozina foi associada com a redução de morte cardiovascular ou piora da IC em 28 dias após randomização.⁵²⁷ Efeito semelhante é verificado com a empagliflozina no estudo EMPEROR-Reduced, promovendo redução do risco de morte, hospitalização por IC ou visita à emergência por piora da IC necessitando de tratamento endovenoso com 12 dias do início da medicação.⁵²⁸ Os ensaios clínicos EMPA-RESPONSE-AHF (*Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure*) e EMPULSE com empagliflozina e DICTATE-AHF (*Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure*) com dapagliflozina confirmaram a eficácia e a tolerabilidade dos iSGLT2 em pacientes hospitalizados por ICAD.^{148,528-530}

Recentemente, o estudo STRONG-HF demonstrou que uma estratégia intensiva de tratamento, com rápida otimização das doses da TMF e acompanhamento ambulatorial rigoroso nas primeiras semanas após a alta hospitalar por ICD, resultou em desfechos clínicos superiores em comparação ao cuidado habitual. Pacientes do grupo de cuidado intensivo apresentaram maior taxa de titulação para doses-alvo de ISRAs, BBs e ARMs até o 90º dia após alta hospitalar, além de melhora significativa de parâmetros clínicos e laboratoriais, como classe funcional e níveis de NT-proBNP. Houve redução significativa da combinação de rehospitalização por IC ou morte por todas as causas em 180 dias (15,2 vs. 23,3%; $p = 0,0021$). Esses achados sustentam a eficácia e viabilidade da intensificação terapêutica precoce e estruturada no manejo pós-alta da ICD.⁵³¹

Nesse momento da hospitalização, a atenção também deve ser direcionada para o manejo das comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares. Entre elas, a que apresenta impacto na fase vulnerável é o tratamento da deficiência de ferro. O estudo AFFIRM-AHF (*Acute Heart Failure Inpatients: iNtravenous Iron iMplementation Studies*) avaliou o impacto da administração de carboximaltose férrica intravenosa em pacientes com ICD recentemente estabilizados, FEVE < 50% e deficiência de ferro, definida como ferritina sérica < 100 µg/L ou ferritina sérica de 100 a 299 µg/L com saturação de transferrina < 20%. Em comparação ao placebo, o tratamento com carboximaltose férrica reduziu significativamente o número total de hospitalizações por IC (RR 0,74; $p = 0,013$) e o desfecho combinado de primeira hospitalização por IC ou morte cardiovascular (HR 0,80; $p = 0,030$), com bom perfil de segurança. Esses achados reforçam o benefício clínico da correção da deficiência de ferro com carboximaltose férrica após um episódio agudo de descompensação, particularmente na prevenção de novas hospitalizações.⁵³²

O estudo IRONMAN avaliou os efeitos de longo prazo da reposição de ferro com derisomaltose férrica intravenosa em pacientes com IC, FEVE ≤ 45% e deficiência de ferro. Em comparação ao cuidado usual, o tratamento foi associado a uma redução numérica nas internações por IC e morte cardiovascular ao longo de um seguimento mediano de 2,7 anos. Esse estudo incluiu, principalmente, pacientes ambulatoriais, embora 14% estivessem hospitalizados no momento do recrutamento. Esses resultados reforçam os benefícios da correção da deficiência de ferro em pacientes com IC, não apenas a curto prazo, mas também na redução sustentada de eventos clínicos adversos ao longo do tempo.⁵³³

A Tabela 7.14 traz as recomendações para a transição de cuidados durante a internação por ICD.

7.17. Avaliação Pré-Alta, Planejamento e Cuidados Pós-Alta

As readmissões precoces após alta hospitalar por ICD são frequentemente associadas a descongestão ineficaz, a não otimização ou suspensão do TMF, a falhas na comunicação no momento da alta e a dificuldade de acesso aos medicamentos e ao seguimento ambulatorial precoce. O período de 30 dias após a alta hospitalar tem se consolidado como um intervalo crítico para o monitoramento de desfechos e a implementação de

Tabela 7.14 – Recomendações da transição de cuidados durante a internação da insuficiência cardíaca descompensada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR de estratégia intensiva de início e titulação rápida da TMF, antes da alta hospitalar e durante as consultas de acompanhamento após uma hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada para reduzir o risco de rehospitalização por insuficiência cardíaca ou morte.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da reposição intravenosa de carboximaltose férrica ou derisomaltose férrica em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, admitidos por insuficiência cardíaca descompensada e com deficiência de ferro (ferritina sérica < 100 µg/L ou ferritina sérica de 100 a 299 µg/L, com saturação de transferrina < 20%) após a estabilização clínica para reduzir rehospitalizações.	FORTE	MODERADA

Diretrizes

intervenções voltadas à melhoria do tratamento intra-hospitalar e da transição de cuidados.⁵³⁴ Trata-se de uma fase crítica dos cuidados, uma vez que mais das metades das rehospitalizações acontecem nos primeiros 15 dias após alta hospitalar.⁵³⁵

Antes da alta hospitalar, alguns critérios precisam ser atendidos para que se possa minimizar os eventos desfavoráveis na fase vulnerável, são eles: resolução do fator precipitante; garantir que o paciente esteja livre de congestão, com diurético via oral em dose estável e peso estável há pelo menos 48 horas; função renal estável; sem uso de drogas endovenosas há pelo menos 48 horas; tratamento medicamentoso otimizado; plano de seguimento clínico estabelecido, com a reavaliação ambulatorial em 7 a 14 dias; o paciente deve receber alta somente após receber orientações e educação sobre a doença e medidas de autocuidado (monitorização do peso, orientações dietéticas e restrição hidrossalina, medicamentos proibidos, cessar uso de álcool e tabaco, atividade física/reabilitação cardiovascular), encaminhamento para vacinação.^{536,537}

Um recente documento de posicionamento da ESC apresenta alvos de descongestão e recomenda que os pacientes sejam avaliados antes da alta hospitalar para se certificar de que não haja congestão residual mediante emprego de diferentes métodos englobando três domínios (Figura 7.9):⁴⁴⁸

- Avaliação clínica, incluindo o escore de congestão do estudo EVEREST (ótimo = 0, aceitável = 1-2) e atingir peso “seco” histórico;
- Laboratorial, valores de PNs: NT-proBNP < 1.500 pg/mL ou queda > 30% em relação ao valor admissional;
- Métodos de imagem – LUS e de VCI (valores ótimos e aceitáveis mostrados na figura).

Um dos pontos fundamentais no momento da alta hospitalar é a elaboração de um relatório médico detalhado da internação para a equipe médica de seguimento ambulatorial, estabelecendo as estratégias de tratamento no futuro, alvos da otimização do tratamento, efeitos colaterais e intolerâncias a determinados medicamentos, complicações e peso de alta.

Além disso, a avaliação multidisciplinar – composta por cardiologista, enfermeiro, nutricionista, assistente social e psicólogo – antes da alta hospitalar e no seguimento ambulatorial, pode ajudar a organizar o cuidado do paciente em todos os cenários, prevenindo novas hospitalizações e reduzindo a mortalidade na fase vulnerável.³⁹¹ Uma abordagem eficaz é a possibilidade de contato telefônico por enfermeiro 7 dias após a alta hospitalar para avaliação do paciente, com possibilidade de ajuste de medicações, solicitação de exames e agendamento de consulta presencial, sob supervisão médica.

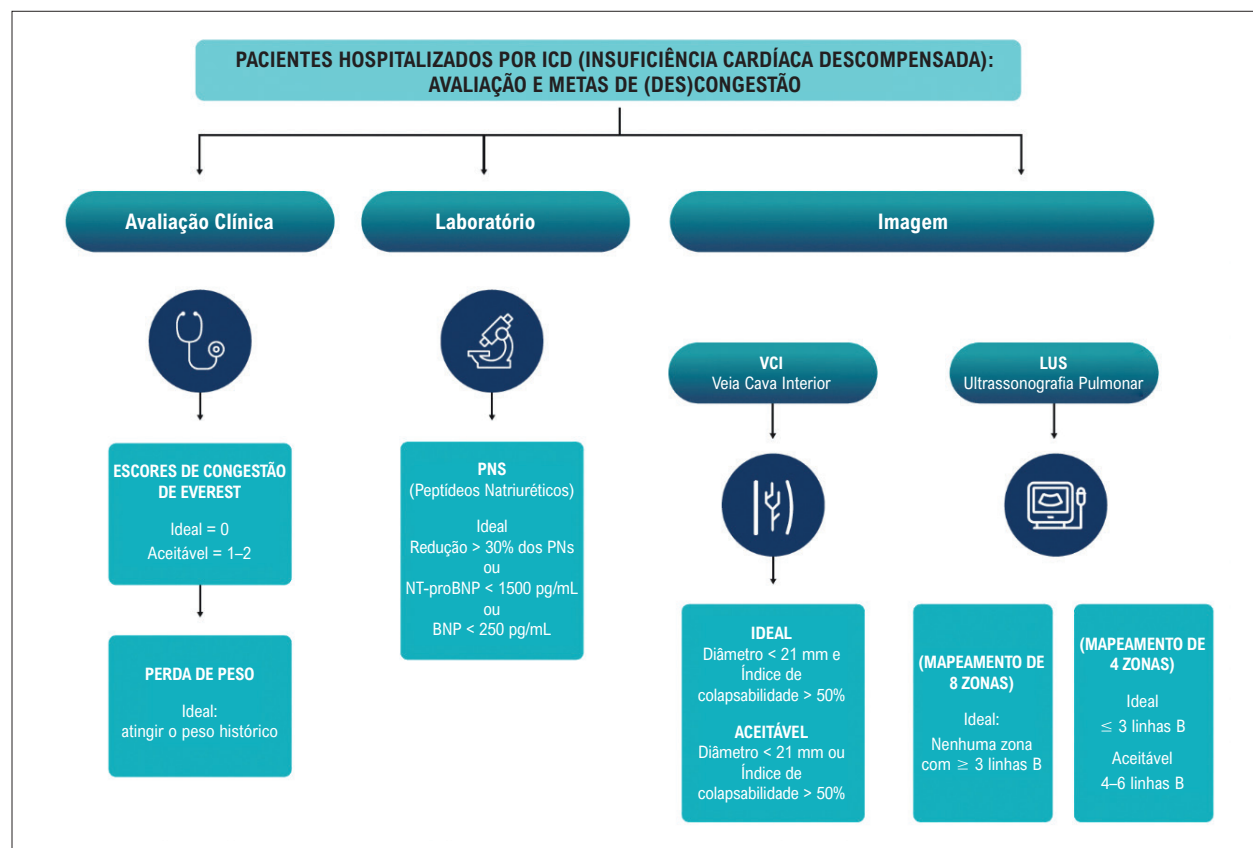


Figura 7.9 – Ilustrando os métodos empregados na avaliação da congestão e alvos de descongestão antes da alta-hospitalar por insuficiência cardíaca descompensada, incluindo escore clínico, biomarcadores e ultrassonografia à beira do leito. BNP: peptídeo natriurético tipo B (do inglês B-type natriuretic peptide); NT-proBNP: peptídeo natriurético tipo B N-terminal (do inglês N-terminal pro-B-type natriuretic peptide).

Essa estratégia não aumentou o número de rehospitalizações e reduziu a necessidade de visitas presenciais.^{391,538}

A Tabela 7.15 traz as recomendações na fase pré-alta hospitalar em pacientes com ICD.

7.18. Condições Especiais na Insuficiência Cardíaca Descompensada

7.18.1. Síndrome de Takotsubo

A síndrome de Takotsubo (STT) pode ter apresentação clínica de ICA com edema agudo de pulmão (8%) e CC (7 a 10%). Os pilares do diagnóstico envolvem a história clínica prévia de *trigger* físico ou emocional em mulheres em fase pós-menopausa com presença de alteração segmentar nova no ecocardiograma, na ausência de doença obstrutiva coronariana, que evolui melhora ou resolução da disfunção ventricular em curto prazo.^{539,540}

O diagnóstico diferencial deve ser com IAM com supra de ST e miocardite aguda em função das similaridades na apresentação clínica, alterações eletrocardiográficas e no ecocardiograma, além de biomarcadores. A determinação de ausência de doença obstrutiva coronariana por angiotomografia coronária ou cineangiogramografia e a presença de níveis elevados da relação NT-proBNP/troponina são determinantes para a exclusão de IAM enquanto as alterações na RMC e a melhora evolutiva da alteração segmentar ao ecocardiograma são os determinantes na exclusão de miocardite aguda (Quadro 7.8). O manejo da ICD nos pacientes com STT deve seguir o tratamento preconizado pelas diretrizes, com suporte ventilatório, diuréticos, inibidores da enzima de conversão, bloqueadores do receptor da angiotensina, sacubitril-valsartana, BBs e ARMs e iSGLT2. O uso de inibidores da enzima de conversão demonstrou benefício em melhora da sobrevida ao fim de 1 ano e redução do risco de recorrência, entretanto o uso de BB não apresentou benefícios na sobrevida ou recorrência em 30 dias e 1 ano pós-alta, sendo que, no subgrupo de pacientes com hipertensão arterial, observou-se uma redução na mortalidade ao fim de 1 ano.⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁷

O CC pode ocorrer de 6 a 20% dentro das primeiras 72 horas da admissão. O primeiro ponto a ser observado no tratamento é se a hipotensão decorre da falência contrátil difusa do VE ou por obstrução do trato de saída do VE, que acomete 20 a 25% dos pacientes. Nos pacientes com obstrução do trato de saída do VE a utilização de aminas vasoativas, inodiladores, vasodiladores, diuréticos e balão intra-aórtico (BIA), deve ser evitada por ocasionar o agravamento da obstrução do trato de saída do VE. O tratamento é a expansão volêmica e BB seletivo intravenoso de curta duração, como esmolol.⁵⁴⁸

Nos pacientes em que o CC decorre da disfunção ventricular, a utilização de aminas vasoativas como a noradrenalina é frequente na prática clínica, embora devam ser evitadas ou utilizadas em baixas doses, pelo potencial de agravar a agressão miocárdica e a disfunção ventricular e promover um prolongamento do quadro de choque.⁵⁴⁹⁻⁵⁵¹

A utilização de levosimendana ou milrinona são opções terapêuticas às aminas vasoativas na ausência de obstrução do trato de saída do VE por não ativarem os receptores neuro-adrenérgicos, com benefícios na melhora clínica-hemodinâmica e função ventricular. Nos pacientes com CC refratário à terapêutica farmacológica, está indicado o suporte mecânico circulatório – com BIA, ECMO ou Impella –, em acordo com as diretrizes vigentes, sendo contraindicado o BIA nos pacientes com obstrução do trato de saída do VE.⁵⁵²⁻⁵⁵⁴

7.18.2. Miocardites

A miocardite aguda (MA) pode evoluir com quadro de ICD em cerca de 26% dos pacientes, com um espectro de apresentação desde a IC leve a quadro de miocardite fulminante.⁵⁵⁵ Na admissão, o diagnóstico diferencial deve ser feito usualmente com IAM e TTS pelas semelhanças na apresentação clínica e nos métodos complementares de diagnóstico. A RMC, a coronariografia e a biópsia endomiocárdica (BEM) são os pilares para a confirmação do diagnóstico da MA com ICAD.^{541,542} O manejo terapêutico da IC e da disfunção ventricular na

Tabela 7.15 – Recomendações da avaliação pré-alta hospitalar e cuidados após alta

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR de garantir-se a descongestão completa antes da alta-hospitalar, mediante emprego de escores clínicos de congestão e/ou dosagem de peptídeos natriuréticos e/ou POCUS, para estratificar o prognóstico e guiar a otimização do tratamento.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do oferecimento de instruções de alta centradas no paciente com um plano claro de cuidados de transição antes da alta hospitalar.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do oferecimento de educação em autocuidado e monitorização de sinais de congestão sistêmica após alta hospitalar.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da reavaliação clínica em 7 a 14 dias após alta hospitalar para otimizar o tratamento e reduzir rehospitalizações.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR de acompanhamento multidisciplinar frequente, com estratégia intensiva de início e titulação rápida da terapia medicamentosa fundamental após alta por insuficiência cardíaca agudamente descompensada para reduzir o risco de rehospitalização por insuficiência cardíaca ou morte.	FORTE	MODERADA

POCUS: ultrassonografia à beira do leito (do inglês *point-of-care ultrasonography*).

Diretrizes

Quadro 7.8 – Características clínicas e dos métodos diagnósticos não invasivos na síndrome de Takotsubo, infarto agudo do miocárdio e miocardite aguda^{80,541-544}

	Takotsubo	IAM	Miocardite
Apresentação clínica	Dor precordial, dispneia, mulher fase pós-menopausa, gatilho.	Dor precordial, homem meia-idade.	Dor precordial, dispneia, homem jovem ou adulto jovem.
ECG	Supra do segmento ST, inversão da onda T, BRE, QTc longo.	Supra ou infra do segmento ST, BRE.	Alterações inespecíficas do segmento ST.
Ecocardiograma	Alteração segmentar de acinesia ou balonamento anterior ou apical com hipercontratilidade basal. Melhora evolutiva a curto prazo da função e alteração segmentar.	Alteração segmentar de acinesia ou hipocinesia. Manutenção da alteração segmentar com leve ou nenhuma melhora evolutiva da função ventricular.	Hipocinesia difusa, ou alteração segmentar; aumento regional da espessura miocárdica por edema miocárdico. Sem melhora evolutiva a curto prazo da função e alteração segmentar. Pode apresentar derrame pericárdico.
Biomarcadores	Importante elevação do NT-proBNP com uma maior relação NT-proBNP/troponina T.	Importante elevação da troponina com menor relação NT-proBNP/troponina T.	Elevação da troponina com padrão semelhante ao IAM ou sustentado.
RMC	Alteração segmentar de balonamento ou acinesia anterior ou apical. Acometimento do VD; RT positivo com baixa prevalência; Edema miocárdico em mapa T2 correspondente à região da alteração segmentar.	RT endocárdico ou transmural correspondente à alteração segmentar.	Critérios de Lake Louise positivos.
Coronariografia	Ausência de DAC obstrutiva na região de alteração segmentar.	Presença de DAC obstrutiva na região de alteração segmentar.	Ausência de DAC obstrutiva na região de alteração segmentar.

BRE: bloqueio do ramo esquerdo; DAC: doença arterial coronariana; ECG: eletrocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio; NT-proBNP: peptídeo natriurético tipo B N-terminal (do inglês N-terminal pro-B-type natriuretic peptide); VD: ventrículo direito; RMC: ressonância magnética cardíaca; RT: realce tardio.

miocardite deve estar alinhado com as diretrizes atuais. As medicações recomendadas envolvem IECA ou BRA, sacubitril-valsartana, BBs, ARMs e iSGLT2.

A miocardite fulminante tem apresentação usual de ICD nova, com início < 2 semanas, com instabilidade hemodinâmica associada a importante disfunção ventricular, podendo evoluir para CC com necessidade de suporte inotrópico e/ou mecânico circulatório.⁵⁵⁶ Os fatores causais mais comuns diagnósticos por BEM são: linfocítica, viral, células gigantes e eosinofílica. Na admissão, o diagnóstico diferencial deve ser feito usualmente com IAM e Takotsubo pelas semelhanças na apresentação clínica e nos métodos complementares de diagnóstico. A realização de BEM deve ser

feita tão logo o paciente tenha condições clínicas, para fins de confirmação diagnóstica da miocardite e do fator etiológico e de direcionamento da estratégia terapêutica com impacto no prognóstico, como demonstrado em registros clínicos.^{557,558}

As Tabelas 7.16 e 7.17 trazem as recomendações para os procedimentos diagnósticos nos casos suspeitos de miocardite em pacientes com ICD. A abordagem terapêutica inicial é para a estabilização clínica-hemodinâmica do CC através de suporte inotrópico e vasoconstrictor associado a suporte mecânico circulatório, seguindo as diretrizes atuais de tratamento do CC.^{556,560}

A Tabela 7.18 traz as recomendações para o tratamento da miocardite fulminante em pacientes com ICD.

Tabela 7.16 – Recomendações para investigação de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e suspeita de miocardite^{69,543,559}

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR do uso de ressonância magnética cardíaca, através dos critérios de Lake-Louise de 2018.	FORTE	MODERADA

Recomenda-se A FAVOR do uso de cineangiocoronariografia invasiva em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada de início recente de alto risco, com padrão clínico semelhante a infarto agudo do miocárdio com ou sem supra de ST, para diagnóstico diferencial.

FORTE

ALTA

Tabela 7.17 – Recomendações para realização de biopsia endomiocárdica em pacientes com suspeita de miocardite e insuficiência cardíaca descompensada^{555,557,558}

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e de início recente (< 2 semanas), sem causa definida, não responsiva ao tratamento usual com ou sem deterioração hemodinâmica, recomenda-se A FAVOR da realização da biopsia endomiocárdica	FORTE	MODERADA
Em pacientes com alta suspeita clínica de miocardite linfocítica grave, miocardite de células gigantes, miocardite eosinofílica necrotizante, recomenda-se A FAVOR da realização da biopsia endomiocárdica.	FORTE	MODERADA

Tabela 7.18 – Recomendações do tratamento da miocardite fulminante em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada^{541,561-567}

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com disfunção sistólica de ventrículo esquerdo, sintomáticos ou assintomáticos, recomenda-se A FAVOR do tratamento com medicações modificadoras de prognóstico de acordo com diretriz de insuficiência cardíaca vigente.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com miocardite comprovada por BEM por células gigantes, doenças autoimunes, sarcoidose, linfocítica e eosinofílica – associadas à disfunção ventricular –, recomenda-se A FAVOR do tratamento com imunossupressores	FORTE	MODERADA
Em pacientes com miocardite comprovada por BEM e PCR viral negativo – associadas à disfunção ventricular grave –, recomenda-se A FAVOR do tratamento com imunossupressão	FORTE	MODERADA
Em pacientes com miocardite fulminante, recomenda-se A FAVOR do tratamento com suporte inotrópico e SMC de curta permanência.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com suspeita de miocardite sem comprovação por BEM, recomenda-se CONTRA o tratamento com imunossupressão.	FORTE	MODERADA

BEM: biopsia endomiocárdica; PCR: reação em cadeia da polimerase (do inglês polymerase chain reaction); SMC: suporte mecânico circulatório.

8. Insuficiência Cardíaca Avançada

8.1. Definição, Epidemiologia e Prognóstico

A IC é uma condição progressiva, caracterizada por períodos variáveis de estabilidade sintomática frequentemente interrompidos por episódios de agravamento.^{568,569} Esses momentos de deterioração clínica têm sido reconhecidos como fases distintas na trajetória da IC e indicam um prognóstico consideravelmente pior. A identificação precoce desses pacientes é essencial para o encaminhamento oportuno a centros especializados, especialmente diante da crescente complexidade dos cuidados e da necessidade de avaliação multidisciplinar para a definição da melhor estratégia terapêutica.⁵⁷⁰

8.1.1. Conceito de “Worsening Heart Failure” (Transição para Estágio D)

O agravamento da IC (WHF, do inglês *worsening heart failure*) representa uma fase marcada pela deterioração clínica em pacientes previamente diagnosticados e sob terapia otimizada (Figura 8.1).⁵⁶⁸ Embora tradicionalmente associada à descompensação aguda com necessidade de internação, a WHF é atualmente reconhecida também no contexto ambulatorial, sobretudo quando há intensificação da terapia, geralmente com aumento da necessidade de uso de diurético.⁵⁷¹

Diversos fatores precipitam o agravamento da IC, incluindo baixa adesão ao tratamento, infecções, arritmias, entre outros. Essa diversidade de gatilhos reforça a importância de um cuidado centrado no paciente e na identificação de

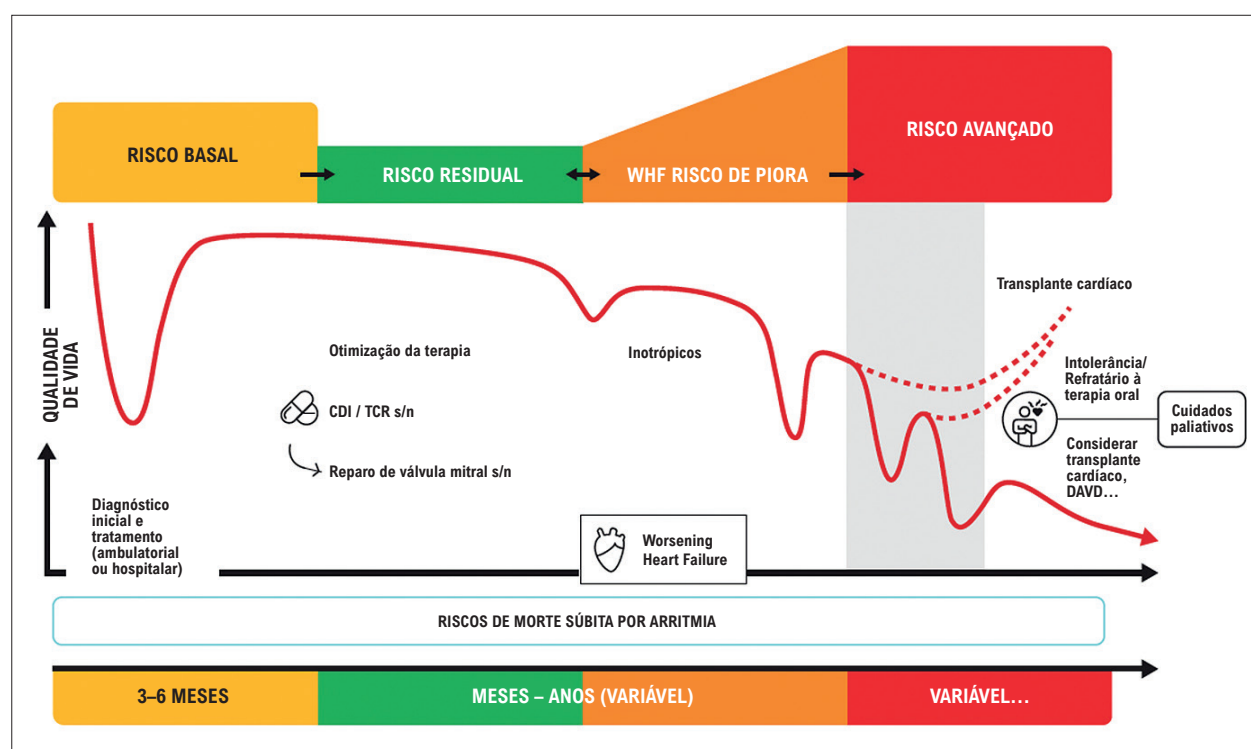


Figura 8.1 – Jornada e perfis de risco do paciente com insuficiência cardíaca. CDI: cardiodesfibrilador implantável; DAVD: dispositivo de assistência ventricular direita; IC: insuficiência cardíaca; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; WHF: worsening heart failure. Adaptado de Greene et al.⁵⁶⁸

riscos individuais.²³ Recentemente, diversas sociedades de cardiologia passaram a reconhecer e incorporar o conceito de WHF como um marcador de transição clínica importante entre os estágios C e D da IC, refletindo o caráter progressivo e degenerativo da doença. Embora a definição atual de WHF ainda careça de uma padronização mais precisa, especialmente no paciente ambulatorial, o reconhecimento precoce de episódios de agravamento é essencial para prevenir hospitalizações, reduzir a morbimortalidade e permitir o manejo estruturado. No entanto, essa identificação precoce ainda é subestimada em muitos ensaios clínicos e na prática assistencial.

O diagnóstico de IC acarreta um risco clínico intrínseco significativo (risco basal), que pode ser reduzido através do emprego da terapia médica baseada nas diretrizes. Mesmo na fase de estabilidade clínica, persiste o risco residual de piora clínica que pode estar associado a readmissões recorrentes e novos eventos cardiovasculares (WHF).

Conforme mostrado na Figura 8.1, pacientes na fase de agravamento podem responder à terapia otimizada e retornar a um estado de risco residual ou progredir para o estágio de risco avançado (setas).

8.1.2. Definição de Insuficiência Cardíaca Avançada (Estágio D)

Os termos “IC avançada”, “refratária”, “terminal” ou “Estágio D” são frequentemente utilizados para descrever

pacientes com sintomas persistentes e importante limitação funcional, mesmo após o uso pleno de terapias farmacológicas e não farmacológicas otimizadas.^{572,573} Esses pacientes devem ser considerados para a avaliação quanto a estratégias terapêuticas especializadas, como o transplante cardíaco, a assistência circulatória mecânica e os cuidados paliativos.⁵⁷⁴

A ausência de um critério único para definir o Estágio D exige o reconhecimento de um conjunto de variáveis clínicas, hemodinâmicas e funcionais, incluindo piora sintomática, hospitalizações ou visitas não planejadas ao serviço de saúde e evidência de progressão da disfunção ventricular apesar do tratamento otimizado. A estratificação desses pacientes pode ser complementada por sistemas como os perfis INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*), que auxiliam na priorização e seleção de terapias avançadas (Figura 8.2).⁵⁷⁵⁻⁵⁷⁷ Essa classificação encontra-se descrita no Quadro 8.1.

8.1.3. Classificação INTERMACS

A classificação em perfis INTERMACS foi desenvolvida para identificar pacientes com potencial indicação para dispositivos de assistência circulatória de longa permanência.⁵⁷⁷ Baseados em descritores clínicos, esses perfis também se apresentam como fatores prognósticos para pacientes com IC, considerados para transplante cardíaco e implante de suporte circulatório mecânico (Quadro 8.1).^{578,579} A utilização dessa ferramenta influencia a seleção do candidato e o momento da indicação



Figura 8.2 – Sistemas de classificação prognóstica na insuficiência cardíaca. Estadiamento descrito pelo American College of Cardiology (ACC), classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) e perfis da Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS). Estadiamento descrito pelo American College of Cardiology (ACC), classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) e perfis da Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulation (INTERMACS). DAV: dispositivo de assistência ventricular; IC: insuficiência cardíaca. DAV: dispositivo de assistência ventricular; IC: insuficiência cardíaca. Adaptado de Truby et al.⁵⁷⁶

Quadro 8.1 – Classificação INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support)

Perfil	Descrição	Estado hemodinâmico	Tempos para intervenção
I	Choque cardiogênico grave	Hipotensão persistente, apesar do uso de inotrópicos e BIA associado à disfunção orgânica.	Horas.
II	Declínio progressivo, apesar do uso de inotrópico	Declínio da função renal, hepática, nutricional e lactatemia, a despeito do uso de agentes inotrópicos em doses otimizadas.	Dias.
III	Estável, à custa de inotrópico	Estabilidade clínica em vigência de terapia inotrópica, mas com histórico de falência do desmame.	Semanas a meses.
IV	Internações frequentes	Sinais de retenção hídrica, sintomas ao repouso e passagens frequentes em unidades de emergência.	Semanas a meses.
V	Em casa, intolerante aos esforços	Limitação marcante para atividades, porém confortável ao repouso, a despeito de retenção hídrica.	Urgência variável, dependente do estado nutricional e do grau de disfunção orgânica.
VI	Limitação aos esforços	Limitação moderada aos esforços e ausência de sinais de hipervolemia.	Urgência variável, dependente do estado nutricional e do grau de disfunção orgânica.
VII	NYHA III	Estabilidade hemodinâmica e ausência da hipervolemia.	Sem indicação.

BIA: balão intra-aórtico; NYHA: New York Heart Association.

do implante da assistência circulatória especialmente em pacientes internados, entretanto, dados da utilidade dessa ferramenta em pacientes ambulatoriais (INTERMACS 4-7) ainda são escassos e necessitam de maior atenção.

Um estudo recente, o REVIVAL (Registry Evaluation of Vital Information for VADs in Ambulatory Life),⁵⁸⁰ avaliou 400 pacientes ambulatoriais e demonstrou que perfis INTERMACS mais baixos estiveram associados com maior limitação funcional, maior risco de óbito, maior hospitalização, mais implante de suporte mecânico e transplante em 1 ano,

comprovando que a classificação INTERMACS pode fornecer informações relevantes e prognósticas, auxiliando na triagem também em pacientes fora do regime hospitalar para terapias avançadas em IC.

8.1.4. Sinais de Alerta – I NEED HELP

O encaminhamento do paciente com IC para um especialista é essencial e tem o objetivo de otimizar o tratamento clínico já iniciado e avaliar a necessidade de terapias para IC avançada.⁵⁸¹ Um encaminhamento tardio pode aumentar o

Diretrizes

risco de IC direita, disfunção renal e hepática, aparecimento de hipertensão pulmonar e caquexia cardíaca, resultando em piores desfechos do tratamento da IC avançada ou em uma possível contraindicação a algumas terapias devido à gravidade do quadro clínico, por exemplo, um transplante cardíaco ou implante de dispositivo de longa permanência.⁵⁸²

Entretanto, uma avaliação prognóstica para definir o momento ideal do encaminhamento ao especialista pode ser complexo e difícil.⁵⁸³ Uma das ferramentas descritas para essa finalidade foi o “*I NEED HELP*”. Esse acrônimo engloba fatores de risco que foram previamente comprovados a aumentar a mortalidade nos pacientes com IC e pode direcioná-los para tratamentos que salvam vidas e que não estão disponíveis em unidades de atenção básica (Quadro 8.2).⁵⁸⁴ Um estudo recente avaliou a relação dos critérios do “*I NEED HELP*” com desfechos clínicos em uma coorte multicêntrica com 1.149 pacientes com IC e demonstrou que, quanto maior o número de variáveis presentes, maior o risco de mortalidade por qualquer causa ou hospitalização por IC.^{584,585}

8.1.5. Avaliação Hemodinâmica Invasiva

Uma vez definido o diagnóstico de IC avançada, a escolha da melhor terapia a ser instituída dependerá da condição hemodinâmica do paciente. Medidas obtidas através do cateter de artéria pulmonar podem ser fundamentais nesse processo. O Quadro 8.3 descreve tais medidas e a respectiva interpretação clínica.

8.1.6. Papel do Especialista em Insuficiência Cardíaca Avançada

O papel do especialista em IC ainda carece de maior reconhecimento formal e informal por parte das sociedades de cardiologia e cardiologistas em geral.^{586,587} Entretanto, a complexidade dos quadros dos pacientes com IC avançada e seu manejo contemporâneo requerem cada vez mais a necessidade de interdisciplinaridade dentro e fora da cardiologia, onde o papel do especialista pode ser crítico em várias dimensões.^{588,589} A primeira delas é, em conjunto

Quadro 8.2 – Acrônimo *I NEED HELP*, sinais de alerta no paciente com insuficiência cardíaca

I	Inotrópico dependente/Intolerância à terapia otimizada
N	NYHA III/IV persistente
E	Ejeção (fração) menor que 20%
E	Edema persistente, refratário a doses progressivas de diuréticos
D	Desfibrilador (choque apropriado recorrente)
H	Hospitalizações e visitas à emergência recorrentes nos últimos 12 meses
E	Elevação persistente de peptídeos natriuréticos
L	Lesão em órgão-alvo
P	Pressão arterial sistólica persistentemente menor que 90 mmHg

NYHA: New York Heart Association.

Quadro 8.3 – Parâmetros da monitorização hemodinâmica invasiva

Parâmetro	Sigla	Valor	Unidade	Parâmetro	Sigla	Valor	Unidade
Pressão arterial média	PAM	70–105	mmHg	Gradiente diastólico pulmonar	GDP	≤ 5	mmHg
Pressão venosa central	PVC	2–8	mmHg	Resistência vascular sistêmica	RVS	800–1200	dyn·s·cm ⁻⁵
Débito cardíaco	DC	4–8	L/min	Resistência vascular pulmonar	RVP	100–250	dyn·s·cm ⁻⁵
Índice cardíaco	IC	2,5–4,0	L/min/m ²	Índice de pulsatilidade da artéria pulmonar	PAPi	> 1,5	
Pressão capilar pulmonar	PCP (PCWP)	6–12	mmHg	Índice de trabalho sistólico do VD	RVSWI	5–10	g·m/m ²
Pressão sistólica da art. pulmonar	PSAP	15–30	mmHg	Índice de trabalho sistólico do VE	LVSWI	50–62	g·m/m ²
Pressão diastólica da art. pulmonar	PDAP	4–12	mmHg	Cardiac power output	CPO	> 0,8 (baixo < 0,6)	W

IC: insuficiência cardíaca; SC: superfície corporal; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

com o cardiologista geral, auxiliar na identificação de sinais e sintomas de alerta que sugiram um quadro avançado de IC a fim de não perder janelas de oportunidades terapêuticas, não raro complexas e desafiadoras. Além disso, as definições envolvendo terapias avançadas – como indicação de transplante e/ou implante de dispositivos de assistência ventricular de curta ou longa duração, ou mesmo atenção paliativa – devem necessariamente passar pelo especialista em IC avançada, juntamente às equipes multidisciplinares e à equipe cirúrgica e, de preferência, também especialista nesses tipos de casos. E no contexto do CC, o papel do especialista em IC avançada tem cada vez maior relevância no time de choque, em que várias especialidades discutem rapidamente as tomadas de decisão que podem significar mudanças significativas em desfechos.⁵⁹⁰⁻⁵⁹²

Por fim, o especialista em IC pode auxiliar a direcionar de maneira racional o uso de recursos tecnológicos e financeiros não desprezíveis que envolvem casos de IC avançada e que são, muitas vezes, essenciais para oferecer aos pacientes maior sobrevida com qualidade de vida.

8.2. Manejo Clínico

8.2.1. Manejo da Terapia Farmacológica Modificadora de Prognóstico

Apesar da incidência crescente de pacientes que progridem para o estágio de IC avançada, eles são tradicionalmente sub-representados em ensaios clínicos avaliando o benefício de terapias farmacológicas. A proporção de pacientes com classe funcional NYHA IV em ensaios de sacubitril-valsartana e iSGLT2, como o PARADIGM-HF, EMPEROR-REDUCED e DAPA-HF, foi inferior a 1%.^{140,146,147} São poucos os estudos que incluíram exclusivamente pacientes em classes NYHA III e IV ou em WHF, e a maioria já possui mais de 20 anos desde a sua publicação.⁵⁹³ O mais recente dos ECRs de tratamento farmacológico no cenário de IC avançada foi o LIFE, que comparou sacubitril-valsartana vs. valsartana em pacientes ambulatoriais e, após ter sido prematuramente concluído durante a pandemia de covid-19, não demonstrou benefício de sacubitril-valsartana em reduzir o desfecho primário de níveis de NT-proBNP.⁵⁹⁴ Para iSGLT2, os estudos que mais se aproximam do cenário da IC avançada são SOLOIST-WHF e EMPULSE, que incluíram pacientes em WHF e demonstraram redução de mortalidade e/ou eventos de IC.^{148,154} Os estudos

COPERNICUS e RALES, embora mais antigos, consolidaram o uso de BBs e inibidores dos receptores mineralocorticoides, respectivamente, em pacientes que se encontram na classe funcional NYHA IV.^{127,136}

A otimização mais lenta com introdução gradual de classes farmacológicas e escalonamento de doses pode ser benéfica em pacientes com IC avançada. Essa estratégia foi avaliada para inibidores do SRAA em um ECR no qual o grupo com otimização de doses de inibidor da neprililina e do receptor de angiotensina em 6 vs. 3 semanas foi capaz de atingir doses mais elevadas e por maior tempo.⁵⁹⁵ Além disso, conforme observado no estudo LIFE, o risco de eventos adversos dos medicamentos pode ser maior em pacientes com IC avançada.⁵⁹⁴ Sugere-se, portanto, monitorização cautelosa para a ocorrência de efeitos colaterais.

A Tabela 8.1 traz as recomendações para o uso de terapia modificadora de prognóstico na IC avançada

8.2.2. Manejo da Congestão Refratária

A presença de congestão refratária é comum entre pacientes com IC avançada, especialmente entre pacientes com fenótipo restritivo, e o manejo clínico é desafiador. Em geral, as diferentes estratégias descritas anteriormente – como uso de diuréticos em infusão contínua, associação de diferentes classes de diuréticos, solução salina hipertônica, acetazolamida e/ou ultrafiltração – podem ser usadas de forma combinada a fim de atingir o objetivo de descongestão no paciente com doença refratária. A descrição detalhada dessas medidas pode ser encontrada na Seção 7.5.

8.2.3. Monitoramento da Congestão (Dispositivos de Telemonitoramento)

A congestão é um fator prognóstico muito bem estabelecido em IC, e nesse cenário, a utilização de estratégias de monitoramento e reconhecimento precoce da congestão pode impactar em redução de desfechos, em especial, hospitalizações, ajudando na prevenção da progressão para IC avançada, e no manejo desses pacientes. Diferentes formas de monitoramento têm sido utilizadas e testadas, partindo de modalidades mais simples como televigilância do peso, passando por dispositivos implantáveis de monitorização hemodinâmica e, mais recentemente, monitores não invasivos multiparamétricos.⁵⁹⁶

Tabela 8.1 – Recomendações para o uso de terapia modificadora de prognóstico na insuficiência cardíaca avançada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza de evidência
Na ausência de contraindicações, recomenda-se a FAVOR da prescrição dos quatro pilares em doses máximas toleradas para pacientes com insuficiência cardíaca avançada.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, recomenda-se A FAVOR da otimização mais lenta de medicamentos.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, recomenda-se A FAVOR da monitorização cautelosa de efeitos colaterais como hipotensão, distúrbios eletrolíticos e função renal.	FORTE	MODERADA

Apesar dos resultados promissores iniciais,^{597,598} pequenos estudos iniciais de telemonitorização baseados no suporte estruturado e transmissão telefônica de peso, sinais vitais e sintomas, falharam em demonstrar benefício em estudos randomizados maiores. Uma metanálise envolvendo 10.981 pacientes, de 29 estudos de telemonitorização em IC, demonstrou benefício modesto para redução de hospitalização e melhora de qualidade de vida.³⁹¹

Apesar de os sintomas de IC frequentemente serem percebidos de forma abrupta, existe um padrão consistente de lenta elevação das pressões de enchimento cardíacas que varia de 3 a 4 semanas antes da internação.⁵⁹⁹ Com esse racional, o estudo CHAMPION (*CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients*) demonstrou o impacto do monitor da artéria pulmonar implantável (CardioMEMS) na redução de hospitalizações.⁶⁰⁰⁻⁶⁰² O estudo GUIDE-HF (*Haemodynamic-guided management of heart failure*), que incluiu quase o dobro de pacientes em comparação ao estudo CHAMPION, teve como *end point* primário o combinado de morte e eventos de IC, com períodos de inclusão de pacientes antes e durante a pandemia de covid-19, não sendo capaz de demonstrar redução significativa nos eventos de IC quando analisado no período total do estudo, apesar do benefício nas análises pré-pandemia.⁶⁰² A metanálise mais recente envolvendo três estudos: CHAMPION, GUIDE-HF e o não publicado LAPTOP-HF (*Left Atrial Pressure Monitoring to Optimize Heart Failure Therapy*) reforçou o benefício de redução de hospitalização (36%, $p < 0,001$) e modesto impacto em redução de mortalidade (25%, $p = 0,043$).⁶⁰³ Apesar do potencial benefício, sua natureza invasiva e de alto custo inviabiliza uma utilização mais disseminada em nosso meio.

Além dos dispositivos implantáveis, existem estratégias de monitoramento não invasivas, como a avaliação da impedância intratorácica por marca-passos^{596,604} correlacionada à pressão capilar pulmonar para identificar sobrecarga de volume de forma mais precoce e dispositivos vestíveis, como o *Remote dielectric sensing* (ReDS),^{596,605} que determina a quantidade de fluido torácico, sugerindo de forma indireta a presença de congestão. Apesar do racional fisiopatológico, tais estratégias foram testadas em ensaios clínicos com resultados pouco expressivos.

Mais recentemente, dispositivos de monitoramento remoto não invasivos multiparamétricos e utilizando vários biomarcadores digitais têm sido desenvolvidos e testados visando a detecção subclínica da descompensação da IC.⁶⁰⁶ Em vez de utilizar parâmetros isolados, esses dispositivos interpretam múltiplos biomarcadores de congestão através de algoritmos complexos, fornecendo dados e permitindo a atuação precoce da equipe assistencial. Atualmente, vários

dispositivos e tecnologias têm sido testados e considerados na prática clínica, inclusive algumas com aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para utilização comercial.⁶⁰⁷ Apesar dos avanços, a utilidade clínica dos dispositivos de monitoramento remoto não invasivos multiparamétricos ainda é incerta, e mais estudos são necessários para estabelecer sua eficácia e segurança para utilização na prática clínica. A Tabela 8.2 traz as recomendações para o telemonitoramento em pacientes com IC avançada.

8.3. Suporte Circulatório Mecânico

8.3.1. Estratégias de Indicação

O CC possui altas taxas de morbimortalidade. Nessa condição, o coração não consegue manter a circulação adequada, ocasionando perfusão tecidual insuficiente e falência múltipla orgânica.

O suporte circulatório de curta permanência desempenha um papel fundamental no tratamento de CC grave ou refratário, fornecendo suporte hemodinâmico para a perfusão de órgãos durante horas a semanas ou até meses. Serve, assim, como ponte para recuperação, ponte para decisão ou para facilitar tratamentos definitivos, como transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular durável.⁶⁰⁸

Ponte para recuperação: situação na qual existe a perspectiva de melhora da função ventricular após insulto agudo. Nesses casos, o dispositivo pode ser retirado após a melhora da função ventricular, como na disfunção ventricular pós-IAM, na STT e na miocardite.

Ponte para decisão: deve ser considerada em pacientes gravemente enfermos, cuja necessidade de suporte hemodinâmico é imediata, devido ao alto risco de morte por falência cardíaca. Nesse contexto, diferentes cenários podem ocorrer (ausência de recuperação neurológica, disfunção de múltiplos órgãos, estabilização hemodinâmica com necessidade de outros dispositivos, entre outros), não sendo possível estabelecer, no momento do implante, a estratégia final de tratamento (por exemplo: pós-PCR).

Ponte para candidatura: pacientes que possuem contraindicação ao transplante (hipertensão pulmonar, neoplasia, obesidade), mas que podem tornar-se candidatos após sanado o impedimento, auxiliando, assim, na elegibilidade ao transplante.

Ponte para transplante: situação em que os dispositivos podem oferecer suporte hemodinâmico e estabilidade clínica até a realização do transplante cardíaco, em virtude da gravidade progressiva dos pacientes e da indisponibilidade de realização do transplante em um curto prazo.

Tabela 8.2 – Recomendação para telemonitoramento em pacientes com insuficiência cardíaca avançada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, recomenda-se A FAVOR da telemonitorização como estratégia de redução de hospitalizações.	FORTE	BAIXA

8.3.2. Suporte Circulatório de Curta Permanência

8.3.2.1. Tipos

São dispositivos externos, implantados de forma percutânea ou com auxílio cirúrgico com as características de fácil e rápido implante com menos invasividade. Tipicamente, o uso desses dispositivos é restrito a dias ou poucas semanas. A seleção do dispositivo deve ser guiada pelo grau de suporte circulatório necessário, etiologia e fenótipo do CC, previsão antecipada da duração do suporte e experiência institucional com o dispositivo. As opções de suporte temporários disponíveis são o BIA, dispositivos de assistência ventricular esquerda e direita (Impella, TandemHeart, CentriMag) e suporte circulatório com oxigenação por membrana (ECMO).

Existem dois dispositivos percutâneos para suporte ventricular direito exclusivo (Impella RP e Protek Duo), mas que ainda não estão disponíveis em nosso meio. Em pacientes com falência biventricular e/ou com falência pulmonar concomitante, a ECMO é o dispositivo mais utilizado. Adicionalmente, os dispositivos temporários (BIA e Impella) podem ser utilizados em combinação com a finalidade de descompressão ventricular em pacientes sob suporte com ECMO e elevada pressão capilar pulmonar e distensão ventricular esquerda.⁴²²

- BIA: a despeito de ser o dispositivo mais comumente utilizado em CC, o BIA não tem benefício especificamente no desfecho mortalidade em pacientes com CC como demonstrado nos estudos IABP-SHOCK (*Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock*) e IABP-SHOCK II.⁶⁰⁹ Entretanto, existem dados que sugerem o benefício do BIA em pacientes com descompensação da IC.⁶¹⁰
- Impella: o dispositivo é uma opção no CC por aumentar o débito cardíaco e descomprimir o VE, reduzindo a pressão diastólica final do VE. Está disponível em algumas versões (Impella 2.5, Impella CP e Impella 5.0 e Impella 5.5), que correspondem à capacidade de geração de fluxo. Recentemente, o estudo DanGer Shock, com pacientes agudos com CC pós-IAM, evidenciou diminuição na mortalidade.⁵¹⁴
- TandemHeart: é um dispositivo que oferece suporte hemodinâmico superior ao BIA e algumas versões da família Impella, contudo, com pouca evidência em pacientes de alto risco.⁶¹¹
- Suporte circulatório de vida extracorpóreo (ECLS, do inglês *extracorporeal life support*; e ECMO): a ECMO tem sido cada vez mais utilizada como linha de frente como suporte agudo, principalmente em falência biventricular e/ou concomitante com falência respiratória.⁶¹² O estudo da ECMO em pacientes com rápida deterioração clínica ou com CC randomizados entre ECMO ou suporte clínico não mostrou diferença de mortalidade em 30 dias.⁶¹³ Uma análise no registro da ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*) com 2.987 pacientes com oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (ECMO-VA, do inglês *venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*) por IC crônica descompensada mostrou que a descompressão ventricular, em

31,5% dos pacientes, produziu melhores desfechos, inclusive menor mortalidade.⁶¹⁴ A combinação de dispositivos percutâneos, ECMO com BIA ou Impella (ECPELLA) tem gerado maior atenção com menores taxas de mortalidade, contudo, com aumento de complicações.⁶¹⁵ Estudos observacionais mostram que a duração da ECMO > 7 dias tem implicações prognósticas com aumento da mortalidade no cenário de ponte para o suporte de longa permanência.⁶¹⁶

- Bomba centrífuga de fluxo contínuo (CentriMag®): é uma bomba que utiliza levitação magnética para a rotação, minimizando trauma sanguíneo, embora necessite de inserção cirúrgica por esternotomia ou abordagem minimamente invasiva. Possui grande versatilidade de suporte com tempo maior (30 dias) quando comparada aos dispositivos de curta permanência. O sistema pode ser utilizado isoladamente como suporte ventricular direito ou esquerdo e como suporte biventricular. Os estudos são limitados a pequenas séries de pacientes.^{616,617}
- Berlin Heart EXCOR®: é um dispositivo paracorpóreo pulsátil com durabilidade maior, podendo ser utilizado como suporte curto ou prolongado em pacientes com CC. Pode ser utilizado de modo uni ou biventricular, entretanto, os estudos apontam para alta taxa de complicações trombóticas.⁶¹⁸

8.3.2.2. Indicações na Insuficiência Cardíaca Avançada

Embora ECRs tenham sido realizados quase exclusivamente no CC relacionado ao IAM e parada cardíaca refratária, a definição do momento ideal, da seleção apropriada do paciente e de qual dispositivo usar baseia-se em dados observacionais e no consenso de especialistas, especialmente no choque não isquêmico.

Nos pacientes com IC avançada Estágio D e FEVE reduzida, classificados como estágios C e E da SCAI SHOCK, com deterioração hemodinâmica apesar do suporte inotrópico, o implante do suporte circulatório de curta permanência deve ser pensado.⁵¹⁸ O objetivo do suporte é reduzir a pré- e pós-carga, aumentando o débito cardíaco e garantindo, assim, a perfusão de órgãos.

Possíveis indicadores de CC grave nessa população são índice cardíaco persistentemente baixo (< 2,2 L/min/m²), CPO < 0,6 W, PAS < 90 mmHg, lactato > 2 mmol/L e evidência de insuficiência ventricular direita através da razão entre PVC e pressão de oclusão da artéria pulmonar (PCWP, do inglês *pulmonary capillary wedge pressure*) > 0,86 ou do PAPI ≤ 0,9.⁶¹⁹

Diferente dos pacientes agudos, na IC crônica existe um ambiente neuro-hormonal modificado pelo estado de baixo débito crônico, acomodando melhor a congestão e a perfusão tecidual.⁶¹⁹ Portanto, em alguns casos, o incremento do débito cardíaco, mesmo que pequeno, pode trazer estabilidade temporária, com baixa invasão, auxiliando na próxima tomada de decisão.⁶²⁰

O BIA, por sua alta disponibilidade, baixo custo e menor invasão, deve ser pensado como suporte inicial nos pacientes com IC crônica. Apesar de poucos estudos dedicados,

cortes observacionais mostram bons resultados como terapia de ponte para terapias mais definitivas. Huang et al. acompanharam 218 pacientes com IC crônica que receberam BIA por CC. O aumento médio do débito cardíaco foi de $0,57 \pm 0,85$ L/min, e a redução de pressão média da artéria pulmonar (PAPm) foi de $5,1 \pm 7,6$ mmHg. Cinquenta e seis pacientes (25,7%) foram identificados como respondedores ao BIA, com aumento médio do débito cardíaco de $1,21 \pm 0,87$ L/min e redução de PAPm de $12,1 \pm 5,9$ mmHg. Foram melhores respondedores ao uso do BIA os pacientes com resistência vascular sistêmica (RVS) > 1.300 dinas/s/cm-5, regurgitação mitral moderada-grave e PAPI > 2 .⁶²¹

Parâmetros hemodinâmicos derivados de cateter de artéria pulmonar, como CPO e PAPI podem, além de nortear a indicação do implante, definir possíveis respondedores ao suporte temporário. Estudos mostram que $CPO < 0,54$ W se correlaciona com pior prognóstico, necessidade de transplante cardíaco e suporte circulatório mecânico durável.⁶²²

O Impella 5.5 (ainda não disponível no nosso meio) como ponte para transplante tem evidenciado bons desfechos de segurança, conseguindo entregar um débito cardíaco maior que o BIA, e o implante via axilar direita permite a reabilitação até o transplante.⁶²³

A Tabela 8.3 traz as recomendações para uso do suporte circulatório de curta permanência em pacientes com IC avançada.

8.3.2.3. Complicações

As contraindicações e as complicações (Quadro 8.4) podem ser divididas em gerais para todos os dispositivos e específicas ao tipo de suporte. Dentro das contraindicações, consideramos como absolutas (sepse severa, lesão cerebral, falência de múltiplos órgãos e quadro oncológico sem prognóstico e/ou metastático).

As contraindicações relativas devem ser discutidas em time multiprofissional como: coagulopatia ou impossibilidade de anticoagulação, limitação ou dificuldade com acesso vascular e aterosclerose severa, doença hepática avançada, idade avançada.

8.3.3. Suporte Circulatório de Longa Permanência

8.3.3.1. Tipos

Os dispositivos de suporte circulatório de longa permanência (SCLP) sofreram aprimoramentos em sua tecnologia,

principalmente em seus princípios de propulsão e tipo de fluxo, com redução de suas dimensões, tornando-se mais eficientes e com menores índices de complicações, principalmente aquelas relacionadas com a hemocompatibilidade, ou seja, relacionados à interface entre a máquina e o sangue (sangramento não cirúrgico, eventos neurológicos, eventos tromboembólicos). O dispositivo comercialmente disponível nos dias atuais é o dispositivo de 3ª geração, fluxo contínuo, centrífugo com propulsor em levitação magnética.

8.3.3.2. Sobrevida

O dispositivo de 3ª geração foi testado no estudo MOMENTUM 3 (*Multicenter Study of MagLev™ Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy with HeartMate 3™*) e demonstrou uma significativa queda da morbimortalidade relacionada a hemocompatibilidade, bem como a necessidade de troca de bomba.^{624,625} Na análise inicial de 2 anos, houve uma redução significativa do desfecho primário de sobrevida livre de AVC incapacitante ou necessidade de troca da bomba por trombose.^{624,625}

Na publicação do seguimento de 5 anos, já se observa uma superioridade de sobrevida total com o SCLP 3ª geração em relação ao SCLP 2ª geração.⁶²⁶ A sobrevida de 5 anos foi de 58,4% com o dispositivo de 3ª geração e de 43,7% com o dispositivo de 2ª geração.⁶²⁶

O relatório do INTERMACS publicado em 2025 e que abordou o período de 2014 a 2024, mostra que mesmo no “cuidado de vida real”, o SCLP 3ª geração tem alcançado índices de sobrevida expressivos. Os resultados relatados citam uma sobrevida significativamente maior com os dispositivos de levitação magnética do que com os dispositivos não levitados magneticamente em 1 ano (85,7 vs. 78,4%) e 5 anos (59,7 vs. 43,7%).⁶²⁷

8.3.3.3. Complicações

A garantia de funcionamento da bomba ainda é dependente de baterias externas, e uma complicação frequente é a infecção relacionada ao óstio do *driveline* (cabo que sai da bomba e a alimenta com dados e energia). Cerca de 5 a 20% dos pacientes têm uma infecção do óstio do *driveline* ao longo de 5 anos⁶²⁷ e uma chance de 11% de colonização da ferida, com necessidade de medidas de contenção da infecção.

As complicações relacionadas à hemocompatibilidade reduziram muito após a introdução do SCLP de levitação

Tabela 8.3 – Recomendação para uso de suporte circulatório de curta permanência em pacientes com insuficiência cardíaca avançada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, recomenda-se A FAVOR do implante do balão intra-aórtico diante de piora clínica a despeito do uso de inotrópico.	FORTE	BAIXA
Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, recomenda-se A FAVOR do implante da ECMO em pacientes INTERMACS 2 ou 1 como ponte para transplante ou outros dispositivos.	FORTE	MODERADA

Quadro 8.4 – Comparação dos dispositivos de suporte circulatório mecânico temporário

Dispositivo	BIA	Impella CP/5.0	TandemHeart	ECMO	CentriMag	EXCOR
Mecanismo do dispositivo	Pneumático; Pulsátil.	Axial; Fluxo contínuo.	Centrífugo.	Centrífugo.	Centrífugo.	Pulsátil.
Cânula de inserção – drenagem – retorno	7–9 Fr	14/21 Fr	21 Fr 17 Fr	21–25 Fr 15–20 Fr	24–32 Fr 15–22 Fr	27–48 36–48
Suporte hemodinâmico	0,5 L/min	2-5 L/min	4 L/min	> 4 L/min	5-7 L/min	8 L/min

BIA: balão intra-aórtico; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea (do inglês extracorporeal membrane oxygenation);

magnética, como já relatado anteriormente. Essa melhora impulsionou estudos com objetivo de avaliar a possibilidade redução no binômio anticoagulação/antiagregação. Em 2023, foi publicado o estudo ARIES-HM3 (*Antiplatelet Removal and Hemocompatibility Events With the HeartMate 3 Pump*), mostrando que a manutenção de um esquema de anticoagulação com varfarina sem antiagregante plaquetário associado era segura, sem aumentar eventos trombóticos.⁶²⁸ Após esse resultado, a recomendação para o início de tratamento com SCLP de 3ª geração é apenas varfarina. A retirada da antiagregação plaquetária no tratamento de rotina dos portadores de SCLP de 3ª geração refletiu na redução do sangramento gastrointestinal.

A Tabela 8.4 traz as recomendações para indicação de suporte circulatório de longa permanência.

8.4. Transplante Cardíaco

Apesar dos avanços no tratamento farmacológico e não farmacológico da IC das últimas décadas, com real impacto na redução de mortalidade geral, mortalidade cardiovascular e morbidade como hospitalizações recorrentes, porcentagem considerável de pacientes ainda evolui para IC avançada, refratária às terapias tradicionais. Nessa condição, o transplante cardíaco permanece como a terapia de escolha.

O grande desafio está em determinar o momento ideal para essa indicação, uma vez que a indicação tardia pode implicar em impossibilidade de realização do transplante devido ao aparecimento de complicações da doença que impedem o sucesso do procedimento.

A avaliação e monitoramento do aparecimento de fatores de pior prognóstico através da regra mnemônica I NEED HELP, conforme descrito anteriormente, pode auxiliar nesse processo, evitando uma indicação tardia.^{584,629-631} Situações como NYHA III/IV persistente, dependência de inotrópico e arritmias ventriculares refratárias ao tratamento medicamentoso ou invasivo são condições associadas a pior prognóstico e, portanto merecem que o transplante cardíaco seja fortemente considerado (Figura 8.3).⁶³⁰⁻⁶³² Em pacientes ambulatoriais, o consumo máximo de oxigênio (VO₂ pico) e a relação ventilação minuto/dióxido de carbono (relação VE/VCO₂ slope) demonstraram valor prognóstico em pacientes com IC, predizendo risco de morte ou necessidade de implante de dispositivo e/ou transplante cardíaco.⁶³³ O Quadro 8.5 reúne as condições clínicas na IC avançada a se considerar o transplante cardíaco. Além destas condições amplamente conhecidas como indicações de terapias avançadas na IC, algumas situações merecem considerações especiais:

Tabela 8.4 – Indicação de suporte circulatório de longa permanência

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada não candidatos ao transplante cardíaco, recomenda-se A FAVOR do suporte circulatório de longa permanência como terapia de destino.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada candidatos ao transplante cardíaco com tempo de lista aumentado sob risco de deterioração clínica, recomenda-se A FAVOR do suporte circulatório de longa permanência como ponte para transplante.	FORTE	BAIXA
Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e hipertensão pulmonar refratária, recomenda-se A FAVOR do suporte circulatório de longa permanência como ponte para candidatura ao transplante cardíaco.	FORTE	BAIXA
Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada com antecedente de câncer em remissão e com potencial para cura, recomenda-se A FAVOR do suporte circulatório de longa permanência como ponte para candidatura ao transplante cardíaco.	FORTE	BAIXA

A CMH, assim como síndromes restritivas, tem terapêutica limitada quando evolui para IC avançada, especialmente por apresentar cavidades pequenas e por sua fisiologia restritiva, respondendo mal às terapias com inotrópicos e/ou ao uso de dispositivos de assistência ventricular. Considerar o transplante cardíaco se faz necessário nessa população.⁶³⁴⁻⁶³⁹

1. A AC por cadeias leves (AL) ou a ATTR que evolui com sintomas limitantes e IC avançada pode gerar candidatos ao transplante cardíaco a depender do grau de envolvimento de outros órgãos. A realização do transplante também pode envolver transplante de fígado (ATTR) e de medula óssea (AL), respectivamente, e associa-se à melhora de qualidade de vida e sobrevida semelhante à de pacientes com IC avançada por outras causas.⁶⁴⁰⁻⁶⁴⁵
2. Doenças infecciosas: pacientes com HIV positivo têm sobrevida pós-transplante semelhante a pacientes sem HIV, desde que tenham a doença controlada com carga viral negativa e CD4 > 200 células; pacientes com infecção crônica por hepatite B e C podem ser considerados para o transplante cardíaco na ausência de cirrose hepática e com a doença controlada; o tratamento antiviral deve ser mantido.⁶⁴⁶

Uma vez estabelecido que o paciente é candidato ao transplante cardíaco, é necessária uma série de etapas de avaliação para garantir que o procedimento ofereça o máximo benefício possível ao paciente. A primeira etapa inclui a avaliação clínica de preditores de mau prognóstico,^{581,583} a avaliação funcional objetiva através do teste cardiopulmonar,^{98,647} a avaliação hemodinâmica⁶⁴⁸ e a utilização de escores prognósticos.⁶⁴⁹ A segunda etapa tem por objetivo identificar as situações que podem impactar negativamente no resultado pós-transplante e, quando possível, atuar visando minimizar seu impacto. Nesse contexto, algumas situações devem ser analisadas com cautela, uma vez que podem impedir o sucesso do transplante cardíaco: diabetes não controlado; hipertensão pulmonar irreversível; doença cerebrovascular, renal, hepática ou pulmonar graves; neoplasia e tabagismo ativo.

Em resumo, o transplante cardíaco permanece como a terapia de escolha para pacientes que evoluem com IC avançada a despeito do tratamento medicamentoso otimizado e terapia invasiva apropriada, porém, para que o benefício da terapia seja obtido, o reconhecimento precoce de condições de mau prognóstico e o encaminhamento para centros especializados são fundamentais.

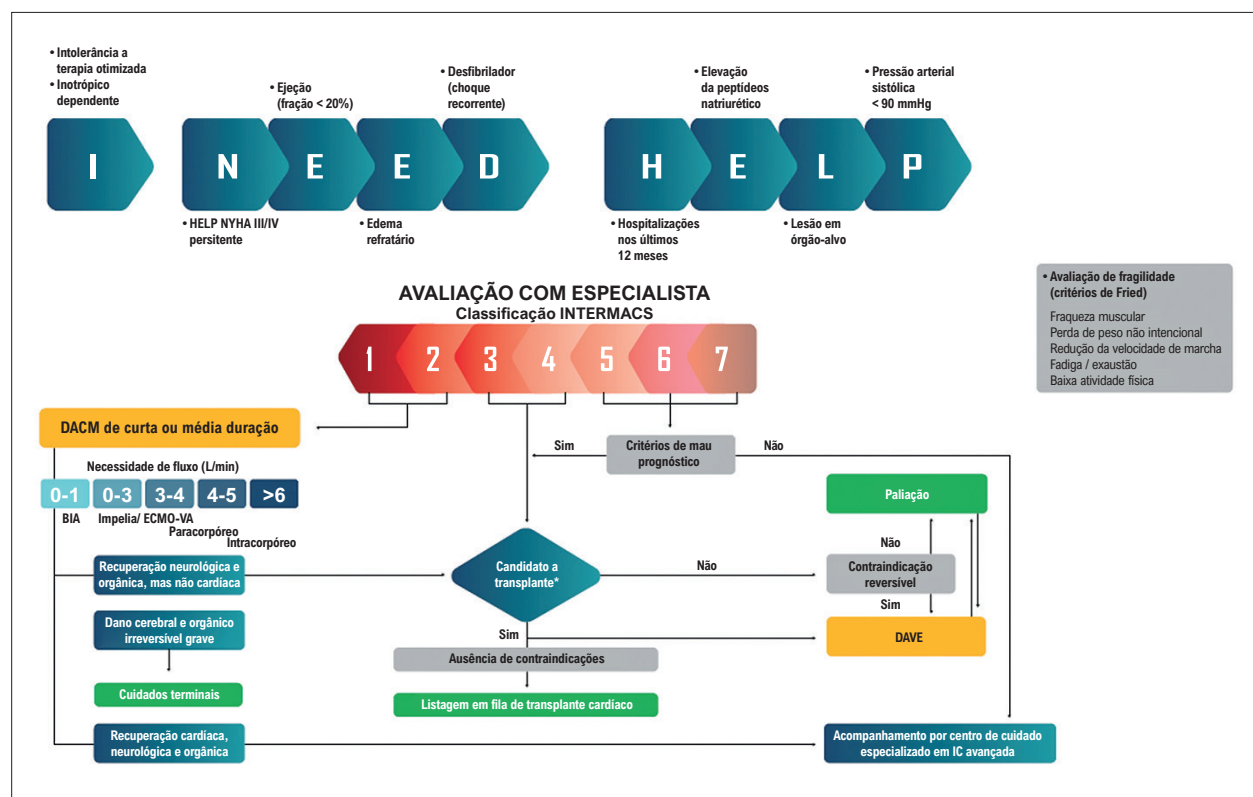


Figura 8.3 – Fluxograma de manejo de pacientes com insuficiência cardíaca avançada. A avaliação de fragilidade utilizando os critérios modificados de Fried (presença de três dos cinco sintomas possíveis: perda de peso não intencional superior a 4,5 kg no último ano, perda de massa e fraqueza muscular, fadiga/exaustão, lentidão ao caminhar e baixo nível de atividade física) deve ser considerada ao avaliar a candidatura ao transplante. BIA: balão intra-aórtico; DACM: dispositivo de assistência circulatória mecânica; DAVE: dispositivo de assistência ventricular esquerda; ECMO-VA: oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial; IC: insuficiência cardíaca; INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support; NYHA: New York Heart Association.

Quadro 8.5 – Condições clínicas na insuficiência cardíaca avançada a se considerar o transplante cardíaco

Condições clínicas
Dependência de inotrópico e/ou suporte circulatório mecânico.
NYHA III persistente ou IV em tratamento clínico otimizado.
Arritmias ventriculares sintomáticas e refratárias ao tratamento farmacológico, dispositivos elétricos e/ou ablação.
Angina refratária sem possibilidade de revascularização.
TCP revelando VO_2 pico < 12 mL/(kg.min) em uso de BB; VO_2 pico < 14 mL/(kg.min) nos intolerantes ao BB ou VE/CO_2 > 35 mL/(kg.min) se TCP submáximo (RER < 1,05).
Situações especiais
Cardiomiopatia hipertrófica e/ou restritiva, refratária ao tratamento medicamentoso.
Amiloidose cardíaca por transtirretina sem perspectiva ou resposta ao tratamento medicamentoso.
Amiloidose cardíaca de cadeias leves com doença hematológica controlada.
Tumores cardíacos com potencial de cura com a extração do coração.
Doenças infecciosas controladas como HIV-positivo (carga viral indetectável e CD4 > 200 células) e hepatite B e C (sem cirrose, hipertensão portal ou hepatocarcinoma).
<i>BB: betabloqueador; HIV: vírus da imunodeficiência humana (do inglês, human immunodeficiency virus); IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; RER: razão de troca respiratória (do inglês, respiratory exchange ratio); TCP: teste cardiopulmonar; VE/CO_2: equivalente respiratório de gás carbônico; VO_2: consumo de oxigênio.</i>

Tabela 8.5 – Recomendação sobre cuidados paliativos em pacientes com insuficiência cardíaca avançada

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR da avaliação pela equipe de cuidados paliativos de pacientes com insuficiência cardíaca avançada e que estão sendo considerados para terapias avançadas.	FORTE	BAIXA

8.5. Cuidados de Fim de Vida (Paliativos)

Considerando o prognóstico adverso, o encaminhamento para atenção paliativa pode ser considerado precocemente no curso da doença, particularmente quando o paciente evolui para o Estágio D.⁶⁵⁰ Além do manejo de sintomas físicos e psicológicos, os cuidados paliativos podem auxiliar nas decisões compartilhadas sobre terapias avançadas, como transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular esquerda implantáveis, contribuindo para que pacientes e cuidadores compreendam as opções terapêuticas, riscos, benefícios e ajustes que serão necessários nas rotinas e estilo de vida.⁶⁵¹

A Tabela 8.5 traz a recomendação dos cuidados paliativos em pacientes com IC avançada.

9. Comorbidades Cardiovasculares

9.1. Arritmias e Distúrbios de Condução

9.1.1. Fibrilação Atrial

A FA e a IC são condições clínicas que interagem entre si, sendo comumente consideradas “vias de dois sentidos”.

Elas podem causar ou exacerbar uma à outra por meio de mecanismos como remodelação cardíaca estrutural, ativação de sistemas neuro-hormonais e comprometimento do VE relacionado à frequência.^{652,653}

O desenvolvimento de FA em pacientes com IC crônica está associado a pior prognóstico, incluindo AVC e aumento da mortalidade.⁶⁵⁴ Em pacientes portadores de IC, o aparecimento da FA quase sempre implica em piora da qualidade de vida, podendo ser marcador de progressão clínica.⁶⁵⁵

Aproximadamente dois terços dos pacientes com IC têm mais de 65 anos de idade e estão mais propensos ao desenvolvimento de FA e suas complicações associadas. Segundo o estudo de Framingham, a IC aumenta o risco de FA em torno de 4,5 vezes nos homens e de 5,9 vezes nas mulheres.⁶⁵⁶ Na ICfEp, muito comum em idosos, há risco de até 5,26 vezes no desenvolvimento de FA, quando comparado com indivíduos sem ICfEp.⁶⁵⁷ O estudo *EuroHeart Failure Survey*,⁶⁵⁸ conduzido em 24 países europeus, documentou que até 45% dos pacientes com IC podem apresentar FA de modo intermitente ou já estabelecida. A prevalência da FA também depende da severidade da cardiopatia de base, variando de 10 a 20% na IC leve a moderada e a até 50% na IC avançada.⁶⁵⁹⁻⁶⁶¹

O outro lado da moeda refere-se aos pacientes que desenvolvem inicialmente a FA e, *a posteriori*, evoluem para IC (taquicardiomiopatia). Quase sempre, esses pacientes apresentam FA nas formas persistente e permanente, porém se encontram mal controlados quanto à frequência ventricular, seja por refratariedade aos fármacos bloqueadores da condução atrioventricular, seja por recorrências assintomáticas frequentes, apesar do uso de drogas antiarrítmicas ou da má aderência medicamentosa. O melhor controle da resposta ventricular ou do ritmo cardíaco, incluindo terapias invasivas, como a ablação com radiofrequência e o implante de dispositivos cardíacos eletrônicos, pode levar ao remodelamento cardíaco reverso. Nessa situação, o curso clínico parece mais favorável do que com outras causas de IC.⁶⁶²

O tratamento de pacientes com IC e FA concomitantes inclui as seguintes etapas: identificação e tratamento de possíveis causas ou gatilhos de FA; tratamento da IC; prevenção de eventos tromboembólicos; controle de frequência e controle de ritmo.

9.1.1.1. Identificação de Gatilhos e Tratamento de Insuficiência Cardíaca

As causas potenciais ou os fatores precipitantes, como hipertireoidismo, distúrbios eletrolíticos, abuso de álcool, hipertensão não controlada, doença da válvula mitral, isquemia miocárdica, apneia do sono e infecção devem ser identificados e corrigidos.

9.1.1.2. Prevenção de Eventos Embólicos

A menos que contraindicado, um anticoagulante oral de longo prazo é recomendado em todos os pacientes com IC e FA, independente do padrão temporal (paroxística, persistente ou permanente), levando em consideração a estratificação de risco de AVC e tromboembolismo. Para esse fim, sugerimos o uso do escore atualizado de CHA₂DS₂-VA (Congestive heart failure, Hypertension, Age $\geq$ 75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, and Age 65–74 years).⁶⁶³ Os escores de risco de sangramento podem ser utilizados apenas para o uso mais racional dos anticoagulantes orais e não para a sua contraindicação. Por definição, todo paciente com IC e FA terá escore CHA₂DS₂-VA no mínimo igual a 1, sendo que muitos terão comorbidades associadas que incrementam o risco de embolia. Desta forma, a maioria destes pacientes tem indicação de anticoagulação oral crônica.

Os anticoagulantes orais de ação direta (DOACs, do inglês *direct oral anticoagulants*) são preferidos para a prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com FA e sem estenose mitral grave e/ou prótese valvar mecânica, pois eles têm eficácia semelhante aos antagonistas da vitamina K (AVKs), mas um menor risco de hemorragia intracraniana.^{487,664,665} O fechamento do apêndice atrial esquerdo pode ser considerado em pacientes com IC e FA que tenham contraindicação à anticoagulação oral, embora os dados de ECRs não tenham incluído pacientes com claras contraindicações aos anticoagulantes orais e os resultados sejam comparáveis aos anticoagulantes orais.⁶⁶⁶

9.1.1.3. Controle da 5Frequência Cardíaca

Os dados sobre o controle da FC não são conclusivos para os pacientes com FA e IC. Quando o paciente já se encontra em ritmo de FA permanente e, portanto, já se optou pela estratégia de controle de FC, é necessária uma média de FC em torno de 80 a 85 bpm (em exame de Holter de 24 horas, por exemplo), para que se evite uma progressão para taquicardiomiopatia. Entretanto, esse controle da FC não precisa ser necessariamente “rigoroso”.

No estudo RACE II (*Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II*),⁶⁶⁷ foram avaliados 614 pacientes com FA permanente, os quais foram divididos em dois grupos: controle “rigoroso” da FC (menor que 80 bpm em repouso) vs. controle “leniente” da FC (menor que 110 bpm em repouso). Ao final de no máximo 3 anos, foi demonstrado que não houve diferenças entre os grupos quanto ao desfecho primário (mortalidade por causas cardiovasculares, hospitalização por IC, AVC, embolia sistêmica, sangramento e eventos arrítmicos de risco). Assim, um controle leniente da FC é uma abordagem inicial aceitável, no entanto, o tratamento deve visar uma FC mais rigorosa em caso de sintomas persistentes ou disfunção cardíaca provavelmente relacionada à taquicardia.

Os BBs podem ser usados para controle de FC em pacientes com ICFe ou ICFeIr devido à sua segurança estabelecida nesses pacientes.⁶⁶⁸ A digoxina pode ser considerada quando a FC permanecer elevada apesar dos BBs ou quando os BBs forem contraindicados ou não forem tolerados.⁶⁶⁹ Para os pacientes em CF IV da NYHA e/ou em instabilidade hemodinâmica, a amiodarona intravenosa pode ser considerada para reduzir a FA com alta resposta ventricular.⁶⁷⁰ Para a ICFe, há escassez de evidências para demonstrar a eficácia de qualquer agente.

O estudo RATE-AF (*Rate control Therapy Evaluation in permanent Atrial Fibrillation*)⁶⁷¹ comparou digoxina com bisoprolol em pacientes com FA persistente e sintomas de IC de CF II-IV da NYHA. Comparada com o bisoprolol, a digoxina teve o mesmo efeito na qualidade de vida em 6 meses (desfecho primário) e um efeito melhor na European Heart Rhythm Association (EHRA) e na CF da NYHA. Apenas 19% dos pacientes tinham FEVE < 50%, de modo que a maioria dos pacientes pode ser considerada como tendo ICFeIr ou ICFe. Entretanto, uma subanálise de um grande ensaio clínico sugere que níveis séricos de digoxina $\geq$ 1,2 ng/mL estão associados com risco aumentado de morte em pacientes com IC e FA.⁶⁷²

A ablação do nó atrioventricular com implante de marca-passo pode ser considerada em pacientes com FA e frequência ventricular elevada, especialmente quando esses pacientes não forem elegíveis para tratamento do ritmo por fármacos e/ou ablação por cateter ou em pacientes com marca-passo biventricular.^{673,674} A estimulação ventricular direita convencional pode aumentar o risco de FA e IC em portadores de marca-passo. A estimulação do ramo esquerdo do sistema His-Purkinje pode evitar os desfechos indesejados da estimulação ventricular direita.^{221,675} Mais detalhes sobre estimulação cardíaca artificial e FA podem ser acessados pela última Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis – 2023.⁶⁷⁶

9.1.1.4. Controle do Ritmo

No cenário de piora aguda da IC em pacientes que apresentam FA com alta resposta ventricular e instabilidade hemodinâmica, está indicada a cardioversão elétrica urgente após consideração do risco tromboembólico. A cardioversão deve ser considerada também para melhorar os sintomas em pacientes que têm FA persistente e sintomática, apesar do tratamento farmacológico ideal. Em pacientes que não recebem terapia crônica com anticoagulante oral e com início de FA > 48 h, é necessário pelo menos 3 a 4 semanas de anticoagulação antes da cardioversão. Caso se opte por uma cardioversão mais precoce ou se houver dúvidas quanto à aderência do uso de DOACs, recomenda-se o ecocardiograma transesofágico.⁶⁷⁷ Quando a cardioversão farmacológica for preferida, a amiodarona será o medicamento de escolha. Outros medicamentos antiarrítmicos estão associados a piores resultados em ICFe.^{678,679} O uso de amiodarona pode auxiliar a manter os pacientes com IC em ritmo sinusal após cardioversão.⁶⁸⁰ A amiodarona também é eficaz para reverter quimicamente a FA para ritmo sinusal, desde que o paciente esteja em regime ótimo de anticoagulação oral.^{681,682}

Os ensaios clínicos clássicos em pacientes com IC que compararam estratégias de controle de frequência e de controle de ritmo não conseguiram mostrar nenhum benefício de uma opção sobre a outra.^{661,683,684} O estudo AF-CHF (*Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure*),⁶⁶¹ que recrutou 1.376 pacientes com IC, comparou a estratégia de controle de ritmo (682 pacientes) com a estratégia de controle da frequência (694 pacientes) por um seguimento médio de 37 meses. Ao final do estudo, a estratégia de controle do ritmo não ofereceu vantagens em relação à de FC para reduzir mortalidade por causas cardiovasculares (27% no controle de ritmo x 25% no controle de frequência; $p = \text{NS}$). Um dos principais questionamentos desse estudo foi a baixa taxa de utilização de procedimentos de intervenção (ablação com radiofrequência e/ou dispositivos eletrônicos), sendo basicamente um estudo clínico, porém mais compatível com o “mundo real”.

A ablação por cateter em pacientes com FA e IC tem evoluído e é uma opção atrativa para esses pacientes. Os maiores ECRs de ablação de FA em IC mostraram um benefício em hospitalizações e mortalidade com a ablação.⁶⁸⁵⁻⁶⁸⁸ No ensaio AATAC (*Ablation versus Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure and an Implanted ICD/CRT-D*), que incluiu 203 pacientes com FA persistente, FEVE < 40% e IC de CF II–III da NYHA, a ablação melhorou a probabilidade de manter o ritmo sinusal em 24 meses em comparação com a amiodarona, com redução de 45% na hospitalização, além de redução na mortalidade (8 vs. 18%).⁶⁸⁵

O ensaio CASTLE-AF (*Catheter Ablation versus Standard Conventional Treatment in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation*) randomizou 363 pacientes com FA paroxística ou persistente, FEVE < 35%, IC de CF II–IV da NYHA e CDI para ablação vs. tratamento médico padrão.⁶⁹⁵ O desfecho composto de morte ou rehospitalização foi menor na ablação (28,5%) em comparação com o tratamento padrão (44,6%). Houve também menor taxa de mortalidade no grupo ablação.

Em uma metanálise de 11 ECRs comparando ritmo vs. controle de frequência, em pacientes submetidos à ablação por cateter, houve desfecho de melhor sobrevida (RRR de 49%) e redução de hospitalizações (RRR de 56%).⁶⁸⁷ Deve ser ressaltado que as populações foram altamente selecionadas (363 de 3.013 pacientes no estudo CASTLE-AF), além do fato de se tratarem de estudos não cegados, com alto *crossover* entre as duas estratégias de tratamento, e o baixo número de eventos observados. Tratam-se, entretanto, de estudos conduzidos por grupos especializados com ampla experiência na técnica, que podem não ter reprodutibilidade se aplicados em grande escala.

Quanto aos pacientes com FA e IC em estágio avançado, para buscar respostas neste cenário, pesquisadores conduziram o estudo CASTLE-HTx (*Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with End-Stage Heart Failure and Eligibility for Heart Transplantation*),⁶⁸⁸ que foi um ensaio clínico aberto e unicêntrico, no qual os pacientes com FA e ICFe foram randomizados para receber ablação juntamente com o tratamento clínico orientado por diretrizes ($n = 97$) ou tratamento clínico isoladamente ($n = 97$). Todos os pacientes estavam sendo avaliados para implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda (DAVE) ou transplante cardíaco. O estudo teve de ser interrompido prematuramente devido à eficácia surpreendente do braço de ablação por cateter. O desfecho primário composto, que incluía mortalidade por todas as causas, necessidade de DAVE ou transplante cardíaco urgente, foi significativamente menor no grupo de ablação por cateter. Aos 18 meses, esse desfecho ocorreu em apenas 8% dos pacientes no grupo de ablação por cateter contra 30% no grupo de terapia médica ($p < 0,001$). Também houve redução significativa nos desfechos secundários em favor da ablação por cateter, como mortalidade por todas as causas (6% no grupo de ablação vs. 20% no grupo de terapia medicamentosa – HR 0,29; IC95% 0,12–0,72; $p < 0,05$), implante de DAVE (1% no grupo de ablação vs. 10% no grupo de terapia médica; $p < 0,05$), transplante urgente (1 vs. 6%; $p > 0,05$), mudança na FEVE em 12 meses (aumento de 7,8% no grupo de ablação vs. aumento de 1,4% no grupo de terapia médica; $p < 0,05$), redução da carga de FA em 12 meses (-31,4% no grupo de ablação vs. -8,6% no grupo de terapia médica; $p < 0,05$) e uso de amiodarona em 12 meses (29% no grupo de ablação vs. 57% no grupo de clínico).

Essas evidências reforçam os achados positivos do CASTLE-AF, que excluiu pacientes listados para transplante. Embora a natureza unicêntrica e o pequeno tamanho da amostra desse estudo limitem um pouco sua generalização, ainda assim essas descobertas são promissoras e apoiam novas investigações sobre o manejo da FA em IC avançada.

9.1.1.5. Tratamento da Fibrilação Associando a Estimulação Cardíaca

Quando a estratégia de controle de ritmo falhar ou for indesejada e as frequências ventriculares permanecerem rápidas apesar da terapia médica – após todas as outras opções terem sido esgotadas –, a ablação do nó atrioventricular com implante de um dispositivo de TRC pode ser considerada como

Diretrizes

uma opção de tratamento. A ablação do nó atrioventricular e a estimulação são uma estratégia antiga para FA de difícil controle de FC. Estudos iniciais com estimulação no VD mostraram benefício,⁶⁸⁹ no entanto, quando a estimulação do VD foi comparada com a ressincronização cardíaca em ensaios mais recentes, especialmente naqueles com FEVE reduzida, a TRC geralmente produziu mais benefício do que a estimulação VD.⁶⁷³

Os ensaios PAVE⁶⁹⁰ (*Post-AV Node Ablation Pacemaker Evaluation*) e BLOCK-HF²¹⁸ incluíram pacientes com FEVE > 35%, com FE média de 46% no PAVE e 40% no BLOCK-HF. Em ambos os ensaios, os pacientes submetidos

a TRC apresentaram melhores resultados. No estudo PAVE, pacientes com CF II–III da NYHA, FEVE média de 46% e FA submetidos à ablação do nó atrioventricular, a TRC melhorou o teste de caminhada de 6 minutos e a FEVE em comparação com aqueles que foram estimulados pelo VD.

A Tabela 9.1 traz as recomendações para tratamento da FA em pacientes com IC.

9.1.2. Arritmias Ventriculares

As arritmias ventriculares são comuns em pacientes com IC, podendo ser fonte de sintomas (palpitações, dor torácica,

Tabela 9.1 – Recomendações para tratamento da fibrilação atrial em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR do uso de anticoagulantes orais, com preferência por DOACs (exceto estenose mitral moderada a severa e próteses metálicas), em todos os pacientes com FA que também tenham IC concomitante, para prevenir AVC isquêmico.	FORTE	ALTA
Recomenda-se A FAVOR do uso de betabloqueadores para o controle da FC a curto e longo prazo em pacientes com IC e FA.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do uso de digoxina, para controle da FC, quando permanecer elevada, apesar do uso de betabloqueadores ou quando os betabloqueadores forem contraindicados ou não forem tolerados.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do uso de amiodarona oral quando a FC não puder ser controlada adequadamente em pacientes com FA usando betabloqueadores e/ou digoxina.	FRACA	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR do uso de administração intravenosa de digital ou amiodarona para controle da FC em pacientes com FA necessitando rápido controle da FC, na ausência de pré-excitação.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do emprego da CVE urgente em caso de piora aguda da IC em pacientes que apresentem FA e frequências ventriculares rápidas com instabilidade hemodinâmica.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR do uso de amiodarona para pacientes com FA, para atingir e manter o ritmo sinusal.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da restauração e manutenção de ritmo sinusal em pacientes com IC e FA, de forma individualizada e com base nas necessidades do paciente, características clínicas e sintomas.	FORTE	ALTA
Recomenda-se A FAVOR da ablação por cateter em pacientes com FA e IC avançada, com o intuito de reduzir hospitalizações por descompensação cardíaca e reduzir a mortalidade	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do controle da FC através da ablação do nó atrioventricular associada ao implante de marca-passo definitivo quando a terapia farmacológica for ineficaz ou associada a efeitos colaterais.	FRACA	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR da ablação por cateter para a prevenção ou tratamento da FA em casos de associação clara entre FA paroxística ou persistente e agravamento dos sintomas de IC, que persistem apesar da TMGD.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se CONTRA o uso de digitálicos como agentes isolados para controlar a resposta ventricular em pacientes com FA e IC.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se CONTRA a administração de bloqueadores dos canais de cálcio não di-hidropiridínicos para controle de FC em pacientes com ICFer e FA.	FORTE	BAIXA

AVC: acidente vascular cerebral; CVE: cardioversão elétrica; DOACs: anticoagulantes orais de ação direta (do inglês direct oral anticoagulants); FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; ICFer: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; TMGD: terapia médica guiada por diretrizes.

tontura e síncope), causar de morte súbita (taquicardia ventricular e FV) e contribuir para a progressão da disfunção ventricular. Uma questão comum e fonte de decisões controversas reside no fato de saber reconhecer quando um paciente com IC tem como causa a densidade elevada de extrassístoles ventriculares (EVs). Esse conceito só se aplica a casos específicos com EV monomórficas (em geral com padrão de BRE) frequentes, o que não deve ser confundido com EV polimórficas secundárias à doença de base e onde não existem evidências se a supressão destas últimas pode ocasionar remodelamento reverso.

Diversos estudos têm encontrado associação entre densidade de EVs monomórficas e ocorrência de disfunção ventricular esquerda,⁶⁹¹ sendo que a redução da densidade dessas EVs após ablação esteve associada ao aumento da fração de ejeção.⁶⁹² Apesar de não se reconhecerem limites precisos que indiquem benefício terapêutico, a ocorrência de grande carga de extrassístoles (> 24%) foi independentemente associada a maior risco de taquicardiomiopatia.⁶⁹¹ Em recente metanálise,⁶⁹³ os fatores de risco que podem predizer maior risco de IC secundária às EVs são: idade, carga média de EV em torno de 17%, presença de TV não sustentada, EV com origem epicárdica ou no VE e EV com padrão tipo interpolada.

A abordagem dos pacientes com IC e arritmias ventriculares deve ter início com a identificação e a correção de distúrbios eletrolíticos e metabólicos, bem como a suspensão de medicações com potencial arritmogênico. Deve-se reconhecer que a principal conduta terapêutica nessas condições é a administração das medicações apropriadas para o tratamento da IC, com as associações e as doses prescritas de acordo com as recomendações atuais, em especial o uso de BB, de ARM, das associações sacubitril-valsartana e iSGLT2. O uso de antiarrítmicos é de valor limitado, sendo a amiodarona o único agente considerado aceitável, que não reduz a chance de morte súbita, mas pode aliviar sintomas e reduzir a frequência de choques de cardiodesfibriladores.⁶⁹⁴

A ablação de arritmias por radiofrequência pode ser útil para pacientes com sintomas limitantes apesar de tratamento medicamentoso, para reduzir a frequência de choques pelos cardiodesfibriladores ou para pacientes com arritmias ventriculares sustentadas frequentes ou incessantes.⁶⁹⁵

9.1.3. Bradicardia Sintomática, Pausas e Bloqueio Atrioventricular

As indicações para terapia com marca-passo não diferem em pacientes com IC daqueles com outras doenças cardiovasculares. Entretanto, há ampla evidência de que a estimulação do VD pode ter um efeito adverso na função sistólica do VE, levando, em longo prazo, à IC.⁶⁹⁶ Pacientes com ICFe que requerem estimulação ventricular frequente (por exemplo: bloqueio atrioventricular ou FA com baixa resposta ventricular) devem receber implante de TRC em vez de um marca-passo padrão para evitar resultados adversos.⁶⁹⁷

Na busca por uma alternativa mais racional à estimulação VD, a estimulação fisiológica está sendo cada vez mais adotada. Em uma comparação não randomizada de 304 pacientes consecutivos com estimulação do feixe de His e 433 pacientes consecutivos com estimulação do VD, o primeiro

grupo teve menos hospitalização por IC e uma tendência de redução da mortalidade.⁶⁹⁸ Embora a técnica seja promissora, mais dados são necessários para confirmar seu papel no longo prazo, risco de complicações imediatas e necessidade de equipe experiente.

9.2. Síndromes Coronarianas Crônicas

9.2.1. Terapia Médica

A DAC é a principal causa da IC no Brasil, assim como em muitos outros países.⁴³³ O manejo otimizado da IC, sobretudo na ICFe, envolve o uso de classes de medicamentos que impactam positivamente a evolução natural da DAC. Entre esses, destacam-se os BBs, os ISRA e os iSGLT2, como empagliflozina ou dapagliflozina. Contudo, nem todos os fármacos empregados no tratamento dos sintomas anginosos são adequados ou seguros para uso em pacientes com ICFe.^{125,127,699-704}

Os BBs são recomendados para o tratamento de sintomas anginosos em pacientes ICFe. Quando a FC em repouso for ≥ 70 bpm, mesmo após otimização da dose de BBs na ICFe ou naqueles intolerantes aos BBs, a ivabradina pode ser empregada para redução de hospitalizações e alívio dos sintomas.^{163,705} Nos pacientes que persistem sintomáticos apesar do uso de BBs e/ou ivabradina, outras drogas antianginosas podem ser consideradas, como nitratos, bloqueadores de canais de cálcio di-hidropiridínicos (como anlodipino) e ranolazina, que são utilizados para aliviar sintomas anginosos, mas cujo impacto em desfechos é neutro ou não documentado, e que devem ser administrados com cautela em pacientes suscetíveis a hipotensão sintomática.⁷⁰⁶⁻⁷⁰⁸ A trimetazidina, quando usada em pacientes com angina já em uso de BBs, parece ter efeitos adicionais de melhora da função sistólica ventricular esquerda e melhora da capacidade física.⁷⁰⁹⁻⁷¹¹ Já os bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos, como diltiazem e verapamil, são contraindicados na ICFe devido aos seus efeitos inotrópicos negativos e ao significativo potencial para o aumento do risco de morte cardiovascular.⁷¹²

O suporte farmacológico com ácido acetilsalicílico e estatinas de alta potência, associadas ou não a ezetimiba, é uma intervenção que reduz eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio, morte cardiovascular e hospitalizações, e deve ser indicado para pacientes com IC e DAC, independente da função ventricular sistólica.⁷¹³⁻⁷¹⁵ O uso da rivaroxabana em dose vascular (2,5 mg duas vezes ao dia), em combinação com ácido acetilsalicílico (AAS) e em pacientes sem indicação de anticoagulantes orais não mostrou eficácia na redução de desfechos combinados, como morte, infarto do miocárdio ou AVC em pacientes com ICFe,⁷¹⁶ mas demonstrou redução de eventos isquêmicos em pacientes com fração de ejeção preservada.⁷¹⁷

Em pacientes com ICFe, BBs, nitratos de longa duração, bloqueadores dos canais de cálcio, ivabradina, ranolazina e trimetazidina e suas combinações podem ser considerados para o alívio da angina, contudo, sem evidência de benefício para a IC ou desfechos coronários.

A Tabela 9.2 traz as recomendações para o tratamento farmacológico de sintomas anginosos em pacientes com IC.

Diretrizes

Tabela 9.2 – Recomendações para tratamento farmacológico de sintomas anginosos em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com ICFeR, recomenda-se A FAVOR do emprego de betabloqueadores (carvedilol, succinato de metoprolol, bisoprolol), para controle de sintomas anginosos.	FORTE	ALTA
Para pacientes com ICFeR, em ritmo sinusal e FC > 70 bpm, apesar das doses otimizadas de betabloqueadores, recomenda-se A FAVOR do uso de ivabradina para controle de sintomas anginosos.	FRACA	BAIXA
Para pacientes com ICFeR que persistem sintomáticos apesar do uso de betabloqueadores e/ou ivabradina, recomenda-se A FAVOR do emprego de outros medicamentos antianginosos, como bloqueadores de cálcio di-hidropiridínicos (anlodipina), nitratos, ranolazina.	FRACA	BAIXA
Para pacientes que persistem sintomáticos apesar do uso de betabloqueadores e/ou ivabradina, recomenda-se A FAVOR do uso de trimetazidina para a melhora dos sintomas, da capacidade funcional e da função sistólica ventricular esquerda.	FRACA	BAIXA
Para pacientes com ICFeP em ritmo sinusal e doença arterial coronariana aterosclerótica ou doença arterial periférica, com alto risco de AVC e baixo risco de sangramento, recomenda-se A FAVOR do uso de rivaroxabana na dose de 2,5 mg 2x/dia, para redução de eventos isquêmicos.	FRACA	BAIXA
Recomenda-se CONTRA o uso de bloqueadores de cálcio não di-hidropiridínicos (diltiazem ou verapamil).	FORTE	MODERADA

AVC: acidente vascular cerebral; FC: frequência cardíaca; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

9.2.2. Revascularização Miocárdica

A revascularização coronária, seja por meio cirúrgico ou percutâneo, é frequentemente indicada para pacientes com IC que apresentam angina, refletindo a alta prevalência de DAC associada à IC. Essa intervenção é indicada em pacientes selecionados com sintomas de IC e angina.

Dados do estudo STICH, que comparou a revascularização com o tratamento medicamentoso otimizado, mostraram que, após 10 anos, o grupo submetido à revascularização teve uma redução significativa na mortalidade geral, mortalidade por causas cardiovasculares e hospitalizações em pacientes com FEVE $\leq$ 35%.⁷¹⁸ Em contrapartida, o estudo REVIVED-BICIS2 (Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction – British Cardiovascular Intervention Society), que comparou a angioplastia transluminal coronariana (ATC) com a terapia medicamentosa em pacientes com ICFeR, não demonstrou benefícios em termos de mortalidade, hospitalizações, taxa de infarto do miocárdio, fração de ejeção em 12 meses e morte súbita.⁷¹⁹

Uma análise por escore de propensão indicou benefícios da revascularização cirúrgica em pacientes diabéticos com disfunção ventricular, revelando menores taxas de mortalidade e eventos cardiovasculares maiores.⁷²⁰ A abordagem cirúrgica está associada a melhores desfechos em pacientes com disfunção ventricular moderada ou severa que possuam lesão do tronco da coronária esquerda ou doença coronariana complexa.^{4,721,722} O remodelamento ventricular cirúrgico, realizado concomitantemente à revascularização, pode ser útil em casos de IC refratária, trombo intracavitário

ventricular significativo ou arritmias persistentes decorrentes do aneurisma ventricular.^{494,723,724}

A Tabela 9.3 traz as recomendações para revascularização miocárdica em pacientes com ICFeR.

9.3. Doença Valvar

O tratamento medicamentoso guiado por diretrizes deve ser aplicado a todos os pacientes com IC e doença valvar em abordagem multidisciplinar, incluindo especialistas em doença valvar.

9.3.1. Estenose Valvar Aórtica

A estenose valvar aórtica (EVA) pode causar ou piorar os sintomas de IC por aumentar a sobrecarga ventricular esquerda com baixo impacto da terapia medicamentosa isolada na mortalidade; aproximadamente 30% dos pacientes com EVA apresentam disfunção ventricular sistólica (FEVE < 50%).^{725,726}

Na presença de EVA severa (área valvar $\leq$ 1 cm², gradiente médio $\geq$ 40 mmHg) com sintomas, a intervenção é recomendada independentemente da fração de ejeção.

Em pacientes com IC sintomática e suspeita de EVA grave de baixo gradiente-baixo fluxo (< 40 mmHg e < 4 m/s), com fração de ejeção > 50% e escore de cálcio valvar aórtico elevado, podem ser considerados para cirurgia/TAVI após discussão em *Heart Team*.

Os seguintes valores de corte do escore de cálcio da valva aórtica corroboram o diagnóstico de EVA grave:

Tabela 9.3 – Recomendações para revascularização miocárdica em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE $\leq 35\%$, recomenda-se A FAVOR da revascularização cirúrgica para a melhora de sintomas anginosos, redução de revascularizações subsequentes e mortalidade.	FORTE	MODERADA
Para pacientes com ICFeR, com sintomas anginosos persistentes a despeito do tratamento medicamentoso otimizado e lesões graves proximais passíveis de revascularização, recomenda-se A FAVOR da revascularização cirúrgica.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR da angioplastia coronariana como alternativa à revascularização cirúrgica, baseada em discussão de Heart Team, levando em conta anatomia coronária, comorbidades e risco cirúrgico.*	FRACA	BAIXA
Em pacientes com ICFeR sem angina, recomenda-se CONTRA o emprego da presença de viabilidade miocárdica como único critério para indicação de revascularização.	FRACA	MODERADA

*Critérios que indicam aumento do risco cirúrgico estão elencados no Quadro 9.1. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

- Altamente provável para EVA grave:
 - ≥ 3.000 em homens
 - ≥ 1.600 em mulheres
- Provável EVA grave:
 - ≥ 2.000 em homens
 - ≥ 1.200 em mulheres

- Baixa probabilidade de EVA grave:
 - ≤ 1.600 em homens
 - ≤ 800 em mulheres

Quadro 9.1 – Critérios que indicam a presença de risco cirúrgico elevado nos pacientes com insuficiência cardíaca

Paciente de alto risco – Critérios
Insuficiência cardíaca avançada com lesão de órgão-alvo
Dependência de inotrópicos venosos
Uso de suporte circulatório temporário
Leito coronariano ruim
Dilatação significativa do ventrículo esquerdo
Aneurisma do ventrículo esquerdo
Fração de ejeção $< 25\%$
Insuficiência mitral significativa
Insuficiência tricúspide significativa
Disfunção ventricular direita
Comorbidades significativas
Doença cardíaca causada por radiação
Fragilidade
Indisponibilidade de recursos de assistência circulatória mecânica

Em pacientes com IC sintomática e suspeita de EVA de baixo gradiente-baixo fluxo (< 40 mmHg e < 4 m/s) e fração de ejeção $< 50\%$, recomenda-se a investigação de reserva contrátil com ecocardiograma de estresse com dobutamina para a tomada de decisão, assim como a tomografia para a avaliação do escore de cálcio para comprovação da EVA.⁷²⁵⁻⁷²⁷

Nos pacientes exibindo reserva contrátil, que confirmam o diagnóstico de EVA grave, recomenda-se a intervenção cirúrgica/TAVI após discussão em *Heart Team*. Naqueles com reserva contrátil em que não se confirma EVA grave, recomenda-se otimização do tratamento medicamentoso.

Os pacientes sem reserva contrátil, mas com altos valores de escore de cálcio, podem ser considerados para cirurgia/TAVI. Os pacientes sem reserva contrátil e sem valores elevados de escore de cálcio devem ser tratados clinicamente.

A fração de ejeção reduzida está associada ao aumento de mortalidade em pacientes com estenose aórtica moderada e severa (independente dos sintomas), mesmo após intervenção.⁷²⁸⁻⁷³¹ No estudo PARTNER (*Placement of Aortic Transcatheter Valves*),⁷³² com pacientes de alto risco cirúrgico, 31,9% dos pacientes tinham FEVE $< 50\%$ e tiveram a mesma mortalidade total em 30 dias e em 1 ano quando comparados aos pacientes com fração de ejeção preservada; entretanto, daqueles com disfunção ventricular, cerca de 30% não apresentaram incremento de fração de ejeção, com três vezes maior mortalidade em 1 ano, sendo a fração de ejeção preditor independente de mortalidade cardiovascular em 2 anos após TAVI.

Estudos observacionais prospectivos com ressonância magnética em EVA severa mostraram que o aumento da fibrose miocárdica é um forte marcador de pior prognóstico.

Na literatura há ampla concordância no momento da indicação de intervenção, presença de sintomas na história clínica ou teste ergométrico ou ecocardiografia de estresse alterada, estenose valvar anatomicamente severa, fração de ejeção reduzida ou PNs aumentados.⁷³² O momento da intervenção, assim como qual tipo de intervenção, deve ser elaborado por decisão compartilhada em *Heart Team*, o qual também deve decidir os prós e contras para cada procedimento pesando a idade, expectativa de vida, variáveis clínicas e aspectos anatômicos.

Entretanto, a recomendação para pacientes assintomáticos com estenose aórtica severa com fração de ejeção reduzida é baseada apenas em experiência clínica e opinião de especialista.^{733,734} Além disso, as evidências para pacientes de baixo fluxo-baixo gradiente com fração de ejeção < 35% são escassas. Em metanálise recente, os autores demonstraram pouca relação entre fração de ejeção e taxa de mortalidade, contudo afirmam o benefício robusto da indicação de intervenção precoce em fração de ejeção reduzida.⁷³⁵

A Tabela 9.4 traz as recomendações para o tratamento da estenose aórtica em pacientes com IC.

9.3.2. Insuficiência Valvar Aórtica

A insuficiência aórtica severa induz a dilatação progressiva do VE, com subsequente disfunção e sintomas de IC. A história natural é extremamente desfavorável desses pacientes com baixa fração de ejeção tratados de forma conservadora.⁷³⁶ Embora a fração de ejeção seja um prognóstico determinante após cirurgia, a evolução dos pacientes com fração de ejeção marcadamente reduzida é pouco conhecida;^{737,738} contudo, a cirurgia deve ser encorajada.⁷³⁸ A análise de quantidade de fibrose no miocárdio utilizando-se ressonância magnética vem sendo apontada como uma provável ferramenta na decisão da melhor oportunidade para a indicação de intervenção.⁷³⁹

Em pacientes sintomáticos sem risco proibitivo e com insuficiência aórtica severa, a cirurgia deve ser recomendada independentemente da fração de ejeção.^{738,740}

Pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos com diâmetro sistólico do VE > 50 mm ou indexado > 25 mm/m² associam-se com desfechos clínicos compostos piores e, portanto, devem ser encaminhados para cirurgia. A mesma recomendação é indicada para pacientes com FEVE ≤ 50%.^{738,741,742}

A Tabela 9.5 traz as recomendações para tratamento da insuficiência aórtica em pacientes com IC.

Tabela 9.4 – Recomendações para tratamento da estenose aórtica em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes sintomáticos com EVA grave (área valvar ≤ 1 cm ² , gradiente médio ≥ 40 mmHg), recomenda-se A FAVOR da intervenção cirúrgica ou TAVI, independentemente da FEVE.	FORTE	ALTA
Para pacientes com insuficiência cardíaca sintomáticos, estenose aórtica grave com baixo-fluxo-baixo gradiente, FEVE < 50% e com reserva contrátil do ventrículo esquerdo, recomenda-se A FAVOR da intervenção cirúrgica/TAVI para melhorar os sintomas e reduzir a mortalidade.	FORTE	ALTA
Pacientes com insuficiência cardíaca sintomática, suspeita de EVA grave de baixo gradiente-baixo fluxo (< 40 mmHg e < 4 m/s) com fração de ejeção > 50% e escore de cálcio valvar aórtico elevado podem ser considerados para cirurgia/TAVI após discussão em <i>Heart Team</i> .	FORTE	MODERADA

EVA: estenose valvar aórtica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TAVI: implante transcater de valva aórtica (do inglês transcatheter aortic valve implantation)

Tabela 9.5 – Recomendação para intervenção em pacientes com insuficiência aórtica

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e insuficiência aórtica grave, sem risco proibitivo, recomenda-se A FAVOR da intervenção cirúrgica/TAVI, após discussão em <i>Heart Team</i> .	FORTE	ALTA
Em pacientes com insuficiência aórtica grave, assintomáticos ou oligossintomáticos, com diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo > 50 mm ou indexado > 25 mm/m ² ou FEVE < 50%, recomenda-se A FAVOR de intervenção cirúrgica/TAVI, após discussão em <i>Heart Team</i> .	FORTE	ALTA

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TAVI: implante transcater de valva aórtica (do inglês transcatheter aortic valve implantation).

9.3.3. Insuficiência Mitral Secundária

A insuficiência mitral tem frequência elevada em pacientes com IC e acarreta exacerbação de sintomas de dispneia e intolerância ao esforço. A insuficiência mitral é um fator independente de pior prognóstico na IC quando acarreta remodelamento reverso com seus fatores complicadores, tais como FA, hipertensão pulmonar e disfunção ventricular.⁷⁴³ A abordagem da insuficiência mitral secundária será tratada em outro tópico desta diretriz.

9.3.4. Insuficiência Tricúspide Secundária

A gravidade da insuficiência tricúspide secundária pode ser dinâmica, dependendo da função ventricular direita e da hipertensão pulmonar. O seu manejo implica endereçar a causa subjacente, tal como hipertensão pulmonar, falência do VD e a ICFeR. Pacientes com insuficiência tricúspide refratária devem ser encaminhados para *Heart Team* para considerar intervenção.

9.4. Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS é amplamente reconhecida como um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de IC em todo o espectro de FEVE. Esse impacto é particularmente notável na ICFeP, apresentando uma prevalência que varia entre 60 e 89% em diferentes populações.^{474,744} Dados da coorte do *Framingham Heart Study* revelam que 91% dos pacientes com IC possuíam um histórico de hipertensão arterial nos 20 anos anteriores ao diagnóstico.^{745,746} Outros estudos epidemiológicos reforçam, ainda, que a hipertensão arterial dobra o risco de IC em homens e triplica esse risco em mulheres, sendo responsável por 39% dos casos em homens e 59% em mulheres.⁷⁴⁷

Apesar dessa associação clara, ainda não foram conduzidos ensaios clínicos específicos que avaliem estratégias anti-hipertensivas ou metas de PA em pacientes com IC e HAS.⁴ Evidências disponíveis sugerem que a redução da PA, particularmente visando uma PAS < 120 mmHg, está associada a uma menor incidência de IC na população geral.³¹¹ Por outro lado, em pacientes com ICFeR, a hipotensão arterial, mesmo quando não induzida pelo tratamento anti-hipertensivo, está correlacionada a piores desfechos clínicos, refletindo, possivelmente, o impacto do baixo débito cardíaco em vez de efeitos adversos do tratamento.³⁰⁹ Assim, o manejo da ICFeR não difere substancialmente entre pacientes hipertensos e normotensos, enquanto os limites e alvos de PA para pacientes com IC e HAS se alinham às diretrizes gerais de prevenção cardiovascular, desde que bem tolerados.¹¹

As mais recentes diretrizes europeias enfatizam o uso de combinações farmacológicas com benefícios comprovados em desfechos na ICFeR, incluindo IECA, BRAs, INRAs, BBs, ARMs e iSGLT2.³⁰⁹ Por outro lado, em pacientes com ICFeP, a PA elevada continua sendo um marcador de risco, enquanto a PA baixa, particularmente durante o sono, foi associada à maior mortalidade em ICFeR ou ICFeLr.⁷⁴⁸

10. Comorbidades Não Cardiovasculares

10.1. Diabetes

O DM é fator de risco conhecido para a IC, independente da DAC, e a IC é uma das manifestações iniciais mais frequentes entre as doenças cardiovasculares no DM, manifestando-se tanto como ICFeR, ICFeP ou ICFeLr.^{744,749-757} Dessa forma é importante fazer o rastreio de rotina para IC nos pacientes diabéticos (avaliação de sinais e sintomas de IC a cada visita) com dosagens periódicas de biomarcadores (BNP ou NT-ProBNP), além de ECG e ecocardiograma, quando indicados.

O uso dos iSGLT2 empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina e sotagliflozina mostrou efeito para a prevenção de hospitalizações por IC, eventos cardiovasculares maiores, disfunção renal e morte cardiovascular em diabéticos com fatores de risco cardiovasculares ou doença cardiovascular estabelecida, com base nos resultados dos ECRs: EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Removal of Excess Glucose: Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*), DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events Assessment Results Evaluation – Thrombolysis In Myocardial Infarction 58*), CANVAS (*Canagliflozin And Next Vascular Assessment Study*) e SCORED.^{155,703,704,758} Uma metanálise avaliou 90.409 pacientes incluídos (82,7% diabéticos) em 13 ECRs com iSGLT2 em três populações de risco (pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular, IC e DRC). O estudo mostrou benefício adicional em reduzir a progressão da doença renal e lesão renal aguda não apenas em diabéticos com alto risco cardiovascular, mas também DRC ou IC.⁷⁵⁹ Os iSGLT2 devem ser a primeira opção para o tratamento antidiabético, associado ou não à metformina para pacientes com ICFeR.

O ARM seletivo finerenona foi avaliado em dois ECRs em pacientes com nefropatia diabética. O FIDELIO-DKD (*Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease*) avaliou 5.734 pacientes com DRC (razão albumina-creatinina [RAC] na urina de 30–300 mg/g e TFG de 25–60 mL/min/1,73 m²) e retinopatia ou RAC de 300–5.000 mg/g e TFG de 25–75 mL/min/1,73 m²) e DM2 para receberem finerenona (10–20 mg/dia) ou placebo por período médio de 2,6 anos, todos usando bloqueadores do SRAA nas doses máximas toleradas. O desfecho composto primário foi falência renal, declínio sustentado de $\geq 40\%$ na TFG ou morte por causas renais. O desfecho composto secundário foi morte cardiovascular, infarto não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por IC. O desfecho primário ocorreu em 17,8% do grupo finerenona vs. 21,1% no placebo (HR 0,82; IC95% 0,73–0,93; $p = 0,001$). O desfecho secundário ocorreu em 13 vs. 14,8%, respectivamente (HR 0,86; IC95% 0,75–0,99; $p = 0,03$), mas sem redução significativa na hospitalização por IC.⁷⁶⁰

O estudo FIGARO-DKD (*Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease*) randomizou 7.437 pacientes com DM2 e DRC estágios I–IV para finerenona (10–20 mg/dia) ou placebo, por média de 3,4 anos, todos com as máximas doses toleradas de bloqueadores SRAA. O desfecho primário foi composto por

morte por causa cardiovascular, infarto não fatal, AVC não fatal e hospitalização por IC. O desfecho secundário composto consistiu de falência renal, queda sustentada da TFG de pelo menos 40% ou morte por causas renais. O desfecho primário ocorreu em 12,4% do grupo finerenona vs. 14,2% do grupo placebo (HR 0,87; IC95% 0,76–0,98; $p = 0,03$). Isso deveu-se basicamente à redução na hospitalização por IC (HR 0,71; IC95% 0,56–0,90).⁷⁶¹

A análise combinada e preespecificada desses dois ECRs foi feita no estudo FIDELITY (*Finerenone in Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD trial programme analysis*), com 13.026 pacientes com nefropatia diabética seguidos por 3,0 anos em média. O desfecho de eficácia de tempo até o evento consistiu de morte cardiovascular, infarto não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por IC ou um composto de falência renal, queda sustentada de ao menos 57% na TFG após 4 semanas ou morte renal. O desfecho composto cardiovascular ocorreu em 12% do grupo finerenona vs. 14,4% do placebo [HR 0,86; IC95% 0,78–0,95; $p = 0,0018$]. A hospitalização por IC isoladamente foi significativamente inferior no grupo finerenona (HR 0,86; IC95% 0,66–0,92; $p = 0,0030$).⁷⁶²

Dessa forma, recomenda-se o uso da finerenona em pacientes com DM2 e graus variados de nefropatia para a prevenção de hospitalizações por IC (Tabela 10.1).

No ECR STEP-HFpEF-DM (*Semaglutide Treatment Effect in People with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Type 2 Diabetes Mellitus*), em pacientes obesos, diabéticos e com ICfEp, a semaglutida levou a uma diferença média de 7,3 pontos no KCCQ-CSS (IC95% 4,1–10,4; $p < 0,001$) em relação ao placebo após 52 semanas. Também se observou diferença de 14,3 m entre grupos no teste de caminhada

de 6 minutos em favor da semaglutida (IC95% 3,7–24,9; $p = 0,008$). Eventos adversos sérios foram menos frequentes com a semaglutida (17,7% vs. 28,8%).

10.1.1. Drogas Hipoglicemiantes

Estudos observacionais e casos-controle mostraram que a metformina é eficaz e segura em pacientes diabéticos com IC, sendo associada a menor risco de morte e hospitalizações por IC em relação às sulfonilureias e insulina, desde que a TFG seja ≥ 30 .⁷⁶³⁻⁷⁶⁵ Os dados quanto aos efeitos das sulfonilureias na IC são inconsistentes, com alguns estudos mostrando malefício,^{766,767} enquanto o estudo UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) não mostrou aumento do risco.⁷⁶⁸

Os inibidores da DPP-4, a saber, alogliptina, sitagliptina e linagliptina, não aumentaram eventos de IC.⁷⁶⁹⁻⁷⁷¹ A vildagliptina aumentou os volumes ventriculares em um estudo pequeno. Dessa forma, essas drogas devem ser usadas com cautela em pacientes com IC.⁷⁷² A saxagliptina aumentou em 27% o risco de hospitalização por IC,⁷⁷³ e as tiazolidinedionas aumentaram o risco de desenvolver IC, morte por IC e hospitalizações por IC.⁷⁷⁴⁻⁷⁷⁶ A insulina pode aumentar a retenção de líquidos e apresentar piores desfechos em pacientes com IC.^{777,778}

10.2. Distúrbios da Tireoide

A disfunção tireoidiana, tanto hipo quanto hipertireoidismo, pode causar ou precipitar IC.⁷⁷⁹ Em uma coorte prospectiva de 5.599 pacientes com IC acompanhados por 434 dias, o aumento nos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH, do inglês *thyroid-stimulating hormone*) associou-se à

Tabela 10.1 – Recomendações para o tratamento do diabetes na insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com diabetes tipo 2 e que apresentam fatores de risco cardiovasculares para aterosclerose ou doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, recomenda-se A FAVOR do uso de iSGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina ou empagliflozina) para a prevenção de hospitalização por IC, eventos cardiovasculares maiores, disfunção renal terminal e morte cardiovascular.	FORTE	ALTA
Em pacientes com IC, recomenda-se A FAVOR do uso de iSGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) como medicação antidiabética inicial associada ou não à metformina para reduzir hospitalizações por IC e morte cardiovascular.	FORTE	ALTA
Em pacientes com DM2 e DRC, recomenda-se A FAVOR do uso de iSGLT2 para reduzir o risco de hospitalização por IC ou morte cardiovascular.	FORTE	ALTA
Em pacientes com DM2 e graus variados de nefropatia, recomenda-se A FAVOR do uso da finerenona, para a prevenção de hospitalizações por IC.	FORTE	MODERADA
Em pacientes diabéticos com ICfEp e obesidade, recomenda-se A FAVOR do uso da semaglutida para a melhora dos sintomas de IC e da capacidade funcional.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com IC e diabéticos, recomenda-se CONTRA o uso de saxagliptina e tiazolidinedionas.	FORTE	MODERADA

DM2: diabetes melito 2; DRC: doença renal crônica; IC: insuficiência cardíaca; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2.

maior incidência de eventos de IC, incluindo mortalidade (HR 1,36; IC95% 1,08–1,71; $p = 0,002$).⁷⁸⁰

Em outro estudo observacional, foram avaliados os efeitos da função tireoidiana em 1.365 pacientes com IC, idade média de 57 anos, 35% mulheres, 45% em NYHA II e 32% em NYHA III. O desfecho composto de implante de dispositivos de assistência ventricular foi transplante cardíaco e morte. Níveis de TSH ≥ 7 mIU/L associaram-se à maior incidência do desfecho composto (HR 3,25; IC95% 1,96–5,39; $p < 0,001$). O tratamento deve ser guiado pelas diretrizes específicas. Em geral, recomenda-se a reposição do hormônio tireoidiano quando os níveis do TSH forem ≥ 7 mIU/L.⁷⁸¹

10.3. Obesidade

A obesidade está associada a pior prognóstico em pacientes com IC, tanto na ICFe quanto na ICFeP. Estudos recentes têm trazido evidências de benefício do tratamento da obesidade nos pacientes com ICFeP, cujas recomendações podem ser revistas no tópico de tratamento da ICFeP desta diretriz. Contudo, não há estudos adequados para avaliar o impacto do controle da obesidade em pacientes com ICFe que permitam construir uma recomendação para essa condição específica.

10.4. Caquexia, Sarcopenia e Fragilidade na Insuficiência Cardíaca

Caquexia é definida como uma perda de peso involuntária e ocorre em várias doenças crônicas, entre elas a IC, podendo ser definida objetivamente (critérios de Evans) por uma perda $\geq 5\%$ do peso corporal nos últimos 12 meses ou um índice de massa corporal < 20 kg/m², associada à presença de uma doença crônica, incluindo a IC, e três dos seguintes critérios: força muscular reduzida, fadiga, anorexia, baixo índice de massa magra e anormalidades laboratoriais (anemia, albumina baixa ou aumento de marcadores inflamatórios).⁷⁸²

A sarcopenia é definida como um declínio da massa muscular esquelética, da força muscular e da capacidade funcional, primariamente dependente da idade.⁷⁸³ Já a fragilidade é definida como uma queda na capacidade física e cognitiva que proíbe mecanismos corporais reguladores de combater ou se recuperar de um estresse agudo.⁷⁸⁴ A fragilidade é composta por domínios físicos, cognitivos, sociais e mentais e afeta entre 40 e 80% dos pacientes com IC, sendo presente em até 90% dos pacientes com ICFeP⁷⁸⁵ e 30 a 60% dos portadores de ICFe.⁷⁸⁶

Até o momento, não temos ECRs que tenham testado com sucesso, alguma intervenção nos pacientes portadores de IC e caquexia, sarcopenia ou fragilidade, porém alguns estudos nos mostram os seus impactos prognósticos. Uma metanálise de nove estudos mostrou que a presença de caquexia aumentou

em 59%, o risco de morte por todas as causas e mais do que dobrou a chance de eventos cardiovasculares maiores (HR 2,41; IC95% 1,50–3,85).⁷⁸⁷ Outra revisão sistemática e metanálise com 21 estudos, envolvendo 68556 pacientes com IC mostrou que a sarcopenia quase triplicava o risco de piores desfechos, principalmente no grupo com fração de ejeção reduzida (HR 2,77; IC95% 1,29–5,95).⁷⁸⁸

Em relação à fragilidade, uma revisão sistemática e metanálise de 32 estudos com 406.269 pacientes com IC mostrou um aumento de 73% na mortalidade de pacientes portadores de fragilidade e de 96% na chance de novas hospitalizações não planejadas.⁷⁸⁹

O estudo prospectivo FRAGILE-HF avaliou a influência da fragilidade e seus domínios nos pacientes internados por IC e demonstrou que, quanto mais domínios frágeis, pior o desfecho do paciente com IC.⁷⁹⁰

Uma subanálise do estudo FRAGILE-HF mostra que o prognóstico de pacientes com a associação de sarcopenia e caquexia é significativamente pior (mortalidade quase três vezes maior), que os dos pacientes com uma dessas condições isoladas ou nenhuma delas.⁷⁹¹

A Tabela 10.2 traz as recomendações para avaliação da fragilidade em pacientes com IC.

10.5. Anemia e Deficiência de Ferro na Insuficiência Cardíaca

De acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia é definida como uma concentração de hemoglobina < 12 g/dL em mulheres e < 13 g/dL em homens.

A anemia em pacientes com IC tem prevalência estimada de 30% em pacientes ambulatoriais e de até 50%, em pacientes que tiveram descompensação recente.⁷⁹² Ela tem etiologia multifatorial, envolvendo deficiência na produção de eritropoetina, deficiência de ferro e inflamação crônica.⁷⁹³

Uma metanálise e revisão sistemática recente mostra que pacientes com ICA e anemia têm maior probabilidade de mortalidade tanto a curto, (*odds ratio* [OR] 1,91 em 30 dias), quanto a longo prazo (OR 1,72 para mortalidade em 1 ano).⁷⁹⁴ Uma subanálise do estudo TOPCAT mostra que também há aumento de morbimortalidade em pacientes com ICFeP e anemia.⁷⁹⁵ Não há ensaios clínicos prospectivos randomizados para definir como tratar esses pacientes em relação à anemia. A transfusão sanguínea em pacientes com IC deve ser restrita a pacientes instáveis hemodinamicamente ou com níveis de hemoglobina menores que 7,0 e caso se julgue realmente necessário.⁷⁹²

A deficiência de ferro tem sido descrita em cerca de 50% dos pacientes com IC crônica e está associada a pior qualidade

Tabela 10.2 – Recomendação para avaliação da fragilidade em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca, recomenda-se A FAVOR da avaliação da caquexia, sarcopenia e fragilidade como parte da avaliação do prognóstico.	FORTE	ALTA

de vida e capacidade funcional.^{793,796} Ela é definida por uma ferritina < 100 µg/L (deficiência absoluta de ferro) ou uma ferritina entre 100 e 299 µg/L associada a uma saturação de transferrina < 20% (deficiência funcional).⁷⁹³

A reposição de ferro por via oral em doses altas foi testada no ensaio IRONOUT-HF (*Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure*), com pacientes com ICFeR, e não se associou a efeito na capacidade funcional dos pacientes, não havendo evidências para sua recomendação em pacientes com IC.⁷⁹⁷

Dois estudos testaram a reposição de ferro intravenosa em pacientes com IC recentemente descompensada. O AFFIRM-AHF usou a carboximaltose férrica e não mostrou redução significativa do seu desfecho primário (composto de hospitalizações totais por IC e morte cardiovascular) em 1 ano. Porém, em seus desfechos secundários, houve redução de hospitalizações por IC de 26% (IC95% 0,58–0,94).⁵³² O estudo IRONMAN, que usou a derisomaltose férrica, teve o mesmo desfecho primário do AFFIRM-AHF, com resultados semelhantes. Porém, esse estudo transcorreu durante a pandemia de covid-19 e, numa análise preespecificada que excluía do estudo as mortes por covid-19, houve uma redução do desfecho primário ao final do acompanhamento de 1 ano (razão de taxas 0,76; IC95% 0,58–1,00), às custas de uma redução nas internações por IC (razão de taxas 0,66; IC95% 0,46–0,94).⁵³³

Posteriormente, o ensaio HEART-FID (*Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency*), testou a reposição de ferro intravenosa com carboximaltose férrica em pacientes deficiência de ferro e ICFeR, mostrando apenas uma modesta e não significativa redução no seu desfecho hierárquico composto (morte, hospitalização por IC e capacidade funcional em 6 meses).⁷⁹⁸

Outro estudo relevante é o FAIR-HF2 (*Intravenous Iron in Patients with Systolic Heart Failure and Iron Deficiency to Improve Morbidity and Mortality*) que, mais uma vez, testou a carboximaltose férrica em pacientes com IC com fração de ejeção ≤ 45% e deficiência de ferro. Esse estudo tinha três

desfechos primários, e o estudo só seria considerado positivo se: (1) os três desfechos primários tivessem $p \leq 0,05$; (2) dois desfechos primários tivessem $p \leq 0,025$; ou (3) um desfecho primário tivesse $p \leq 0,0167$. O estudo mostrou redução do primeiro desfecho primário (morte cardiovascular ou primeira hospitalização por IC) de 21% ($p = 0,04$), mas os outros desfechos (hospitalização por IC e morte cardiovascular ou hospitalização por IC em pacientes com saturação de transferrina < 20%) não tiveram significância estatística, fazendo com que o estudo fosse considerado negativo.⁷⁹⁹

Por fim, uma metanálise envolvendo esses quatro ensaios já citados e mais os estudos FAIR-HF e CONFIRM-HF (*Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients with Iron Deficiency in Combination with Chronic Heart Failure*) foi publicada em 2025, sugerindo que pacientes com IC e deficiência de ferro têm uma redução no desfecho combinado de morte cardiovascular e hospitalização por IC em 1 ano (RR 0,72; IC95% 0,55–0,89), principalmente às custas de redução de hospitalizações por IC (RR 0,69; IC95% 0,48–0,88).⁸⁰⁰

Não há evidência que suporte a reposição de ferro em pacientes com ICFeP até o momento.

A Tabela 10.3 traz as recomendações para a avaliação e o tratamento da anemia e deficiência de ferro em pacientes com IC.

10.6. Disfunção Renal

A DRC e a IC compartilham fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos desde os estágios iniciais (A-B). Com a progressão para os estágios C-D, há sobreposição clínica e exacerbação mútua.⁸⁰¹ Assim, não surpreende que diversas terapias tenham demonstrado benefícios paralelos em desfechos renais e cardíacos: IECA,⁸⁰² BRA,⁸⁰³ sacubitril-valsartana,⁸⁰⁴ iSGLT2^{805,806} e finerenona.⁷⁶²

No Brasil, o registro BREATHE⁴³³ apontou uma prevalência de 24% da DRC em pacientes hospitalizados com IC.⁸⁰⁷ Ensaio recentes reforçam esse cenário, com prevalências de 41% no DAPA-HF¹⁴⁶ e 47% no FINEARTS-HF.¹³⁹ Não houve diferença nessas taxas entre ICFeR, ICFeI e ICFeP.⁸⁰⁸

Tabela 10.3 – Recomendações para a avaliação e o tratamento da anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com ICFeR e sintomáticos, recomenda-se A FAVOR do rastreio de anemia e deficiência de ferro.	FORTE	ALTA
Em pacientes com ICFeR sintomáticos e deficiência de ferro, recomenda-se A FAVOR da suplementação intravenosa de ferro com carboximaltose férrica ou derisomaltose férrica para aliviar os sintomas de IC e melhorar a qualidade de vida.	FORTE	ALTA
Em pacientes com ICFeR sintomáticos e deficiência de ferro, recomenda-se A FAVOR da suplementação intravenosa de ferro com carboximaltose férrica ou derisomaltose férrica para reduzir o risco de hospitalização por IC.	FRACA	MODERADA
Em pacientes com IC e anemia, sem outras indicações clínicas a não ser a IC, recomenda-se CONTRA o uso de agentes estimuladores da eritropoietina para melhorar a morbidade e a mortalidade.	FORTE	MODERADA

IC: insuficiência cardíaca; ICFeR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

A DRC é definida por TFG < 60 mL/min/1,73 m² e/ou relação albumina/creatinina na urina (RACU) ≥ 30 mg/g⁸⁰⁹ por mais de 3 meses. Em pacientes com IC, preconiza-se usar a fórmula CKD-EPI 2021.⁸¹⁰ Sua principal causa é a congestão que, ao elevar a pressão venosa central, compromete a hemodinâmica glomerular, tornando a hipoperfusão secundária.⁸⁰¹ A ativação crônica do SRAA e SNS acentua a vasoconstrição intrarrenal, a retenção hidrossalina e a fibrose, estabelecendo um ciclo de deterioração mútua. Na ICfEp, esse eixo é também agravado por inflamação e disfunção endotelial.⁸¹¹

A função renal, além de marcador prognóstico na IC,⁸¹² representa um limitador à terapia com iSRAA diante do risco de hipercalcemia e piora da TFG.^{801,813} No entanto, já foi demonstrada segurança com TFG reduzida até 20 mL/min/1,73 m² e benefícios comparáveis àqueles com função renal preservada.^{137,147,804,814} Abaixo desse limiar, faltam evidências para recomendações formais.

Apesar do risco de hipercalcemia ou queda de TFG, a DRC isolada não é contraindicação aos iSRAA. Existem barreiras clínicas definidas – creatinina ≥ 3,0 mg/dL e/ou potássio ≥ 5,5 mEq/L⁸⁰¹ – em que se justifica a interrupção dos fármacos.

Durante a hospitalização por IC, é frequente a PFR durante a descongestão. Paradoxalmente, essa elevação transitória de escórias nitrogenadas não se associa a piores desfechos. Nessa situação, a manutenção dos iSRAA é recomendada, desde que creatinina e potássio permaneçam abaixo dos limites já citados.⁸⁰¹ Também não foi observado pior prognóstico em pacientes crônicos que apresentam queda inicial da TFG após início de iSRAA e/ou iSGLT2. Trata-se de uma alteração transitória precoce e, no longo prazo, há diminuição da progressão da doença renal configurando seu efeito nefroprotetor.⁸⁰¹

10.6.1. Prevenção de Insuficiência Cardíaca em Pacientes com Doença Renal Crônica

Vários estudos têm demonstrado que IECA e BRA,^{815,816} além da nefroproteção, também se associaram a menor risco de eventos relacionados a IC e, por isso, hoje são recomendados nas diretrizes específicas de DRC e DM.⁸¹⁷ Recentemente, duas classes foram testadas nesse mesmo cenário: iSGLT2 e finerenona.

Em pacientes com DRC, os estudos DAPA-CKD (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*)⁸¹⁸ e EMPA-KIDNEY (*Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin*)⁸¹⁹ avaliaram os iSGLT2 na prevenção de desfechos renais e cardiovasculares. Embora ambos tenham incluído pacientes com e sem diabetes, a redução desses desfechos foi estatisticamente significativa apenas no grupo com DM2. No subgrupo sem diabetes do DAPA-CKD,⁸²⁰ o efeito foi neutro (HR 0,84; IC95% 0,52–1,36) e, até o momento, não há publicação do EMPA-KIDNEY comparando DM vs. não DM. Uma metanálise recente⁷⁵⁹ que combinou estudos de IC e DRC demonstrou benefício semelhante entre diabéticos e não diabéticos. No entanto, ao se analisar apenas os ensaios de DRC, esse efeito desapareceu nos não diabéticos (HR 0,95; IC95% 0,65–1,40). Esses achados reforçam que, para a prevenção de IC em indivíduos com DRC, os iSGLT2 devem ser indicados em pacientes com DM2 e TFG > 20 mL/min/1,73 m², faixa que reflete os critérios de inclusão dos ensaios.

De forma complementar, a finerenona – antagonista seletivo não esteroide do receptor mineralocorticoide – demonstrou redução de eventos cardiovasculares e renais em pacientes com DRC associada a DM2. Os estudos FIDELIO-DKD^{760,821} e FIGARO-DKD,⁷⁶¹ assim como sua metanálise FIDELITY,⁷⁶² confirmaram esse efeito cardioprotetor sobre o desfecho secundário composto de morte cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal e hospitalização por IC. Assim, a finerenona também está indicada como estratégia de prevenção nesse mesmo contexto clínico: DRC + DM2 + TFG entre 25 e 60 mL/min/1,73 m².

A Tabela 10.4 traz as recomendações para o tratamento da disfunção renal em pacientes com IC.

10.7. Distúrbios Eletrolíticos: Hipocalemia, Hipercalcemia, Hiponatremia, Hipocloremia

O manejo adequado dos distúrbios eletrolíticos na IC é essencial para prevenir complicações graves. A hipocalemia e a hipercalcemia, com seu risco elevado de arritmias, a hiponatremia e o potencial de danos neurológicos e a hipocloremia contribuindo para a resistência diurética são episódios frequentes na evolução desses pacientes. O reconhecimento da fisiopatologia, a busca ativa por distúrbios eletrolíticos e a intervenção precoce têm o potencial de alterar positivamente a evolução dos pacientes.

Tabela 10.4 – Recomendações para o tratamento da disfunção renal na insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com DRC, DM2 e TFG entre 20 e 60 mL/min/1,73 m ² , recomenda-se A FAVOR do uso de iSGLT2, dapagliflozina ou empagliflozina, para reduzir risco de hospitalizações por insuficiência cardíaca, morte cardiovascular e redução a progressão da disfunção renal.	FORTE	ALTA
Em pacientes com DRC, DM2 e TFG entre 25 e 60 mL/min/1,73 m ² , recomenda-se A FAVOR do uso de finerenona para redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca.	FORTE	MODERADA

DM2: diabetes melito 2; DRC: doença renal crônica; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; TFG: taxa de filtração glomerular.

10.7.1. Distúrbios do Potássio

Distúrbios hidroeletrólíticos (DHE) são comuns, multifatoriais (fatores neuro-humorais, farmacológicos e renais) impactando negativamente desfechos na IC.⁸²²⁻⁸²⁴ Hipocalemia e hipercalemia elevam o risco de arritmia, hospitalização e óbito⁸²⁵⁻⁸²⁹ – com menor risco de mortalidade com valores entre 4,0 e 5,0 mmol/L⁸ (curva em “U”).

10.7.2. Hipocalemia (< 3,5 mmol/L)

Afeta até 50% dos pacientes com IC, sobretudo com diuréticos de alça ou tiazídicos,⁸²⁷ e eleva risco de arritmias ventriculares, toxicidade digital e morte.⁸³⁰ O tratamento é baseado nos níveis séricos:

- Leve/moderado (3,0–3,5 mmol/L): suplementação oral, ajuste de diuréticos e início/aumento da dose de ARM podem prevenir recorrência.⁸³¹
- Grave (< 3,0 mmol/L): reposição intravenosa de potássio.

10.7.3. Hipercalemia (> 5,0 mmol/L)

A incidência é de 10 a 25% nos pacientes ambulatoriais, sendo maior com uso de iSRAA^{824,826} e 12% nos internados (BREATHE⁸³²). Além de limitar a terapia médica otimizada para IC,⁸³³ também se associa a arritmias e morte súbita, com significativo aumento da mortalidade,⁸²⁵ particularmente se potássio sérico > 5,5 mmol/L e hospitalizados.⁸³²

10.7.3.1. Tratamento da Hipercalemia Emergencial (Severa/Aguda)

No contexto agudo, prioriza-se a estabilização rápida se $K \geq 6,0$ mmol/L, especialmente com ECG alterado (T apiculadas, QRS alargado) ou sintomas neuromusculares. A estratégia inclui:⁸²³

- a) Estabilização da membrana miocárdica: gluconato de cálcio IV (não reduz K).
- b) Translocação para meio intracelular: reduz temporariamente o K^+ [1,0–1,5 mmol/L], mas não o elimina do organismo:
 - Glicoinsulino terapia IV (insulina + glicose);
 - Beta-agonistas inalatórios: úteis se insulina contraindicada;
 - Bicarbonato de sódio IV: se acidose metabólica concomitante.
- c) Remoção efetiva do potássio:
 - Diuréticos de alça (furosemida IV);
 - Trocadores intestinais de potássio: ciclossilicato de zircônio sódico (SZC, do inglês *sodium zirconium cyclosilicate*),⁸³⁴⁻⁸³⁶ recentemente incorporado para uso pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em renais crônicos com hipercalemia grave);
 - Diálise: hipercalemia refratária, oligúria ou hipervolemia persistente.

Os quelantes modernos de potássio, como SZC⁸³⁷ e o patiomer^{838,839} promovem excreção fecal de potássio por troca iônica de uma maneira mais segura e eficaz. O único

disponível no Brasil no momento é o SZC, que tem início de ação em 1 hora, com maioria dos pacientes atingindo valores normais de potássio após 4 horas, tendo papel estabelecido no cenário da hipercalemia aguda.

10.7.3.2. Prevenção da Hipercalemia Não Emergencial (Crônica)

O objetivo é manter ou reintroduzir iSRAA. Medidas básicas incluem restrição de K na dieta e suspensão de drogas/suplementos que elevem K^+ . O poliestireno sulfonato de sódio (Sorcal®) não é mais recomendado devido ao risco de necrose intestinal.

O SZC⁸³⁷ foi testado em pacientes com DRC⁸⁴⁰⁻⁸⁴² na IC,^{838,839,843} havendo também subanálises sugerindo benefícios em IC crônica.⁸⁴⁴ O estudo OPRA-HF (*Optimizing Aldosterone Receptor Antagonist Therapy by Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure*)⁸⁴⁵ com SZC (em andamento) pode definir melhor seu papel no uso prolongado.

O Quadro 10.1 abaixo resume as condutas conforme os níveis séricos de K.

A Tabela 10.5 traz as recomendações para uso de trocadores de potássio em pacientes com IC.

10.7.4. Hiponatremia

A hiponatremia (< 136 mmol/L) é um marcador independente de gravidade, ocorre em até 30% dos hospitalizados por IC⁸⁴⁶ e já foi incorporada a múltiplos escores prognósticos na IC,⁸⁴⁷⁻⁸⁴⁹ assim como no acrônimo I NEED HELP.⁸⁸⁴ Quanto menor o sódio, mais grave a disfunção e pior o prognóstico, com valores < 125 mEq/L indicando estágios avançados.^{850,851}

Em relação ao tratamento, os níveis séricos e sintomas determinarão a estratégia.⁸⁵²⁻⁸⁵⁴

- Na > 126 mmol/L, assintomático: restrição hídrica (800–1.000 mL/dia) visando balanço hídrico negativo, sem impacto em desfechos clínicos;^{331,846}
- Na < 125 mEq/L ou sintomáticos (delírio, rebaixamento de consciência, convulsões): internação para correção lenta (evitar mielinólise osmótica) com salina hipertônica intravenosa;^{855,856}
- hiponatremia persistente: tolvaptan (antagonista vasopressina) pode elevar o sódio, mas não reduz morte ou hospitalização (EVEREST,⁸⁵⁷ TACTICS-HF [*Targeting Acute Congestion with Tolvaptan in Congestive Heart Failure*]⁸⁵⁸ e SECRET [*Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of the Short Term Clinical Effects of Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure With Challenging Volume Management*]⁸⁵⁹). A droga não está disponível no Brasil.

10.7.5. Hipocloremia

A hipocloremia (< 96 mmol/L) é um marcador independente de pior prognóstico na IC (crônica e descompensada), podendo comprometer resposta ao diurético e equilíbrio ácido-básico.⁸⁶⁰ A perda de cloro, decorrente da ativação do SRAA e amplificada por diuréticos de alça, contribui para a

Quadro 10.1 – Condutas de acordo com níveis séricos de potássio

Potássio sérico (mmol/L)	Conduta clínica	Intervenções complementares
< 3,0	• Reposição intravenosa obrigatória. • Monitorar ECG e risco de arritmias. • Suspende diuréticos de alça se possível.	• Hospitalização + ECG contínuo, acesso venoso central, infusão lenta de K⁺, avaliar Mg e acidose metabólica.
3,0–3,4	• Reposição via oral ou intravenosa (se sintomas ou alterações no ECG). • Reavaliar diuréticos • Considerar ARM em dose maior.	• ECG, avaliar Mg, correção da acidose, ARM ± poupadores de K⁺.
3,5–5,0	• Faixa desejada. • Otimizar iSRAA e ARM, se tolerados.	• Dieta normocalêmica. • Ajuste de diurético.
5,1–5,4	• Manter iSRAA com monitorização próxima. Reforçar dieta hipocalêmica. • Considerar quelantes se houver tendência de aumento.	• Dieta hipocalêmica. • Iniciar quelantes. • Avaliar função renal.
5,5–5,9	• Reduzir dose ou suspender iSRAA/ARM temporariamente. • Iniciar quelante (preferência patiromer).	• Quelantes, diurético de alça, bicarbonato se acidose.
≥ 6,0	• Hipercalemia grave: estabilização urgente. Suspende iSRAA/ARM. • Considerar diálise. • SZC pode ser útil na fase aguda.	• Glicoinsulinoterapia, beta-agonista, gluconato de cálcio IV, diálise.

ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; ECG: eletrocardiograma; K: potássio; Mg: magnésio; iSRAA: inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona; SZC: ciclossilicato de zircônio sódico (do inglês sodium zirconium cyclosilicate).

Tabela 10.5 – Recomendação para uso de trocadores de potássio na insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca e <i>hiperpotassemia grave no cenário de urgência</i> , recomenda-se A FAVOR do uso de trocador de potássio (ciclossilicato de zircônio sódico), para rápido controle dos níveis de potássio sérico.	FORTE	MODERADA
Em pacientes com insuficiência cardíaca e hiperpotassemia crônica no cenário ambulatorial, recomenda-se A FAVOR do uso de trocador de potássio (ciclossilicato de zircônio sódico) para controle dos níveis de potássio sérico e para permitir a continuidade/otimização do uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.	FRACA	BAIXA

alcalose de contração, situação em que há aumento do pH e retenção de bicarbonato durante a redução do volume extracelular. Esse processo reduz a eliminação urinária de bicarbonato, torna o néfron resistente ao diurético e leva a congestão refratária.^{861,862}

O recente estudo ADVOR⁴³⁰ demonstrou que intervenções voltadas à correção da hipocloremia – como o uso adjuvante de acetazolamida – podem facilitar a descongestão, prevenir queda adicional de cloro e potencializar a resposta diurética, sem eventos adversos graves.

10.8. Doença Pulmonar e Distúrbios Respiratórios do Sono

A DPOC é uma comorbidade frequente que afeta cerca de 20% dos pacientes com IC e tem grande impacto nos sintomas e desfechos.⁸⁶³⁻⁸⁶⁷ No estudo OPTIMIZE-HF (*Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure*), a DPOC foi identificada em 25% dos pacientes, os quais apresentavam maior número de comorbidades e menor probabilidade de receber BBs ou IECA durante a hospitalização.⁸⁶³ A DPOC é um preditor independente de mortalidade e hospitalizações

em pacientes com IC. A análise do ensaio clínico GISSI-HF, com 6.975 participantes, demonstrou que a DPOC esteve associada à maior mortalidade por todas as causas (HR 1,28; IC95%: 1,15–1,43; $p < 0,0001$) e ao desfecho combinado de mortalidade ou hospitalização cardiovascular (HR 1,19; IC95%: 1,10–1,30; $p < 0,0001$).⁸⁶⁷

Em pacientes com IC e DPOC, o uso de BBs está associado à redução de eventos e à melhora dos desfechos clínicos. Um estudo com 1.573 pacientes evidenciou benefício em termos de redução da mortalidade por todas as causas e cardiovascular.⁸⁶⁸ A *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) recomenda seu uso nessa população, com preferência por BBs cardiosseletivos.⁸⁶⁹

As evidências sobre tratamento da asma em pacientes com IC são mais limitadas. O uso de BBs cardiosseletivos não constitui contraindicação absoluta e pode ser considerado em situações específicas, sob supervisão rigorosa no início do tratamento.⁸⁷⁰

Alterações respiratórias do sono ocorrem em mais de um terço dos pacientes com IC, sendo mais prevalentes em pacientes com ICA. Os tipos mais comuns são: a apneia central do sono (ACS, semelhante à respiração de Cheyne-Stokes), a apneia obstrutiva do sono (AOS) e, ainda, um padrão misto. Ambas as formas estão associadas a um pior prognóstico, sendo a AOS a mais prevalente.^{871,872}

Quando os distúrbios respiratórios do sono são causados por AOS, a hipoxemia noturna pode ser tratada com suplementação noturna de oxigênio, pressão positiva contínua nas vias aéreas, pressão positiva binível nas vias aéreas e servoventilação adaptativa. No entanto, nenhuma dessas intervenções demonstrou efeitos benéficos nos desfechos em IC.⁸⁷²

A servoventilação adaptativa foi associada ao aumento da mortalidade em dois ECRs envolvendo pacientes com ICFe e ACS.^{873,874} Metanálises confirmaram esses resultados,^{875,876} não havendo, portanto, evidência para o uso da servoventilação adaptativa para ACS na ICFe.^{877,878}

A Tabela 10.6 traz a recomendação para o tratamento da apneia do sono de origem central na IC.

10.9. Dislipidemia e Terapia Modificadora de Lipídios

As terapias modificadoras de lipídios (TMLs), como estatinas, ezetimiba e inibidores de PCSK9 (iPCSK9), têm benefícios consolidados em cardiopatia isquêmica, tanto na prevenção primária quanto secundária.⁸⁷⁹⁻⁸⁸² Nesses cenários, a presença de IC não modifica a indicação, já que os principais estudos demonstram a redução consistente de desfechos cardiovasculares, independentemente da função ventricular.

Entre as TMLs, a estatina permanece como a estratégia mais bem estabelecida na IC desde que haja indicação formal. Deve-se destacar, contudo, que seu benefício é observado em médio e longo prazos. Portanto, na IC avançada com expectativa de vida limitada, pode-se considerar a sua descontinuação, especialmente na prevenção primária.

Por outro lado, a força de evidência para outras TMLs varia conforme a classe e o perfil do paciente com IC. Ensaio com iPCSK9 (FOURIER [Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk]),⁸⁸³ ODYSSEY [Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome]⁸⁸⁴ e ORION⁸⁸⁵ excluíram casos de IC avançada (NYHA III ou IV ou FE < 30% no FOURIER⁸⁸³), o que limita a extrapolação dos resultados. O mesmo vale para o Icosapent Ethyl (REDUCE-IT [Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial])⁸⁸⁶ e o ácido bempedoico (CLEAR-Outcomes [Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen])⁸⁸⁷ que não foram avaliados em subgrupos graves (NYHA IV). Portanto, não há evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro dessas classes na IC grave.

Na IC não isquêmica, a prescrição rotineira de TML não está indicada, já que não houve redução de desfechos cardiovasculares em ICFe não isquêmica.⁸⁸⁸⁻⁸⁹⁰ Assim, na ausência de DAC diagnosticada, deve-se seguir a estratificação de risco e metas das diretrizes específicas,⁸⁹¹ independentemente da FE.

Na ICFe, há plausibilidade fisiopatológica^{892,893} (disfunção endotelial, inflamação e comorbidades metabólicas) para benefício das estatinas, mas as evidências se limitam a registros observacionais (JASPER [Japanese Heart Failure Syndrome with Preserved Ejection Fraction])⁸⁹⁴. Portanto, até que ensaios clínicos estejam disponíveis, não é possível fazer qualquer recomendação formal.

Em suma, as TMLs são indicadas na IC isquêmica como prevenção secundária; na IC não isquêmica, sua prescrição segue metas de diretrizes de prevenção; e, na ICFe, não há evidência robusta para uso específico.

10.10. Hiperuricemia

A hiperuricemia pode gerar ativação da resposta inflamatória, estresse oxidativo e disfunção endotelial.⁸⁹⁵ Uma análise do estudo de Framingham não encontrou um papel causal do ácido úrico (AU) no desenvolvimento de DAC, morte por doença cardiovascular ou morte por todas as causas, mas pode ter papel prognóstico.⁸⁹⁶

Tabela 10.6 – Recomendações para o tratamento da apneia do sono de origem central em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e apneia de origem central predominante, recomenda-se CONTRA o emprego de servoventilação adaptativa, devido ao aumento associado da mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.	FORTE	MODERADA

Uma metanálise encontrou uma associação entre hiperuricemia e aumento no risco de IC, com um aumento de 19% no risco para cada aumento de 1 mg/dL no AU sérico.⁸⁹⁷ Outra metanálise encontrou uma associação com mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular. Um aumento de 1 mg/dL no AU sérico aumentou 4% no risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com IC.⁸⁹⁸

O tratamento da hiperuricemia envolve a inibição da síntese (alopurinol, febuxostate etc.) ou aumento da excreção. O ensaio clínico CARES (*Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities*) comparou febuxostate e alopurinol em pacientes com gota e doença cardiovascular. O resultado foi de um aumento na mortalidade por todas as causas e na mortalidade cardiovascular com o febuxostate em relação ao alopurinol,⁸⁹⁹ tornando o alopurinol preferível no controle do AU.

No tratamento de crises agudas de gota, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem piorar a função renal e precipitar a ICD em até 40% entre pacientes com doença preexistente, devendo ser evitado.⁹⁰⁰ A colchicina pode ser uma alternativa segura e mais bem tolerada em portadores de doenças cardiovasculares.⁹⁰¹

A artrite pode estar presente em até 43,5% dos pacientes portadores de IC com 65 anos ou mais.¹¹ A artrite reumatoide (AR) está associada a um aumento de quase duas vezes no risco de desenvolvimento de IC.⁹⁰² A segurança dos medicamentos modificadores da doença usados para o tratamento da AR não foi estabelecida na IC, mas há evidências de risco de agravamento da IC observadas em ECRs de inibidores de TNF em pacientes em CF III ou IV da NYHA.⁹⁰³

10.11. Disfunção Erétil

A disfunção erétil é a incapacidade persistente de atingir e manter uma ereção suficiente para permitir um desempenho sexual satisfatório.⁹⁰⁴ A IC e a disfunção erétil compartilham vários mecanismos patogênicos, resultando em uma prevalência de mais de 80%.⁹⁰⁵ Sua relevância é reconhecida, mas pode estar sendo pouco abordada em consultas.⁹⁰⁶

O manejo da disfunção erétil envolve quatro ações:⁹⁰⁵ 1) otimização do tratamento da IC; 2) estimular bons hábitos de vida; 3) tratamento farmacológico, incluindo o uso de inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) e o uso de testosterona em pacientes com hipogonadismo;⁹⁰⁷ e 4) psicoterapia e terapia comportamental.

10.12. Depressão

A depressão pode acometer até um terço dos pacientes com IC e está associada a piores desfechos clínicos.⁹⁰⁸⁻⁹¹¹ O rastreamento da depressão envolve o uso de diversos instrumentos como a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D, do inglês *Hamilton Rating Scale for Depression*), o Inventário de Depressão de Beck, o Questionário sobre a Saúde do Paciente (PHQ-9, do inglês *Patient Health Questionnaire-9*) e a Escala de Depressão Cardíaca.^{4,11}

O tratamento envolve medidas não farmacológicas e farmacológicas. Entre as medidas não farmacológicas, destacam-se a terapia cognitivo-comportamental e a

prática de exercícios. Não há consenso sobre a melhor terapia farmacológica no contexto da IC. Embora segura, a sertralina não gerou redução dos sintomas depressivos.⁹¹² O escitalopram não reduziu a mortalidade por todas as causas nem as hospitalizações, e não houve melhora significativa da depressão.⁹¹³ Antidepressivos tricíclicos devem ser evitados, assim como trazodona e nefazodona. Atenção especial deve ser dada ao potencial de interações medicamentosas.⁹¹⁴

10.13. Câncer

Apesar dos avanços na sobrevida de pacientes com câncer, seu prognóstico pode ser limitado por complicações relacionadas ao tratamento oncológico. Os efeitos cardiovasculares dos agentes quimioterápicos são responsáveis por uma proporção significativa de complicações severas, especialmente a IC.⁹¹⁵ O aparecimento da IC em pacientes com câncer pode ser consequência do próprio câncer, da terapia oncológica e de fatores de risco ou doenças cardiovasculares que são comuns nesses pacientes.⁹¹⁶ Diversas definições de cardiotoxicidade já foram propostas, e a mais aceita atualmente abrange queda da fração de ejeção, elevação de biomarcadores, alteração de parâmetros do SGL e aparecimento de sintomas de IC.⁹¹⁷

A disfunção ventricular secundária à quimioterapia foi inicialmente descrita como secundária aos fármacos antracíclicos. Entretanto, estendem-se às mais diversas classes farmacológicas, como os anticorpos monoclonais anti-Her2 (trastuzumabe), os inibidores da tirosina-quinase (sunitinibe, sorafenibe e dasatinibe), os inibidores de proteassoma (bortezomibe), os agentes antimicrotúbulos e os antimetabólitos, inibidores sistema imune *checkpoints*, entre outros.

O cuidado do paciente que vai ser submetido a um tratamento oncológico com potencial risco de cardiotoxicidade deve ser iniciado antes desse tratamento. A avaliação de risco cardiovascular deve ser realizada em todos os pacientes com o objetivo de identificar aqueles sob maior risco de desenvolver a cardiotoxicidade e traçar uma estratégia de cardioproteção e monitorização. Algumas ferramentas foram criadas para essa avaliação, entre elas a HFA-ICOS *risk assessment* (Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society),⁹¹⁸ que classifica o paciente em muito alto, alto, moderado e baixo risco para complicações cardiovasculares. Os pacientes devem ser avaliados pelo cardiologista antes do início do tratamento, devem ter os fatores de risco cardiovasculares controlados, e um estilo de vida saudável deve ser encorajado.⁹¹⁸

A prevenção primária da cardiotoxicidade pelas antraciclina é caracterizada por intervenções realizadas antes do início do tratamento oncológico. Elas abrangem duas estratégias: 1) diminuição do potencial cardiotoxígeno do agente quimioterápico (redução das doses cumulativas dos agentes, utilização de apresentações lipossomais, utilização de infusões contínuas ou derivados menos cardiotoxígenos) e 2) o uso de medicações cardioprotetoras.⁹¹⁹ Diversos estudos testaram medicações na prevenção primária da cardiotoxicidade. O dexrazoxano, um quelante de ferro, é o único agente cardioprotetor aprovado pelas agências regulatórias para prevenção da cardiotoxicidade em

Diretrizes

pacientes de alto risco, com evidências robustas de redução da incidência de IC e eventos cardíacos.⁹²⁰ Em relação a drogas cardiovasculares, estudos clínicos vêm emergindo, mas ainda não existe um protocolo de indicação de medicações como IECA, BBs, estatinas ou SGLT2 de rotina para pacientes na prevenção primária.^{11,917}

O estudo PRADA (*Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy*) testou o uso do candesartana e succinato de metoprolol na prevenção primária da cardiotoxicidade por antraciclina, associados ou não a trastuzumabe. Esse estudo demonstrou que o uso do candesartana forneceu proteção contra a redução da função ventricular esquerda em 6 meses,⁹²¹ porém esses resultados não foram mantidos em 2 anos,⁹²² e o uso do metoprolol não demonstrou benefício no curto nem em longo prazo.

O estudo CECCY (*Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity*) testou o uso do carvedilol em cenário semelhante, mas excluiu pacientes em uso de trastuzumabe e não demonstrou efeito protetor sobre a função ventricular. Observou-se, entretanto, potencial efeito benéfico na redução da lesão miocárdica, uma vez que o uso de carvedilol associou-se a menores níveis de troponina, menor incidência de disfunção diastólica e tendência à redução no remodelamento ventricular.⁹²³ Mais recentemente, o estudo STOP-CA (*Statins to Prevent the Cardiotoxicity From Anthracyclines*) avaliou 300 pacientes sob regime quimioterápico com antraciclina, os quais foram randomizados para receber placebo ou atorvastatina, e demonstrou que a atorvastatina reduziu a incidência de disfunção cardíaca.⁹²⁴

O uso dos iSGLT2 também tem sido testado nesse cenário da cardio-oncologia, com alguns dados de estudos ainda retrospectivos apontando para um possível benefício da medicação na prevenção de disfunção ventricular e de eventos cardíacos, porém com estudos randomizados ainda em andamento.^{924,925} Uma metanálise recente demonstrou

que o uso de iSRAA e BBs para prevenção da cardiotoxicidade induzida por antraciclina foi associado à redução menos pronunciada da FEVE, maior FEVE final e menor incidência de IC, sem alterações na mortalidade.⁹²⁶

Acredita-se que pacientes que desenvolvem aumento de troponina durante o tratamento de quimioterapia possuem um risco maior de desenvolver cardiotoxicidade. Cardinale et al. testaram cardioproteção com enalapril em 114 pacientes que desenvolveram troponina positiva durante o tratamento com altas doses de antraciclina. Comparados ao placebo, os pacientes randomizados para enalapril tiveram taxas significativamente menores de eventos cardíacos, incluindo IC e disfunção ventricular assintomática.^{918,927} Outro estudo propôs testar enalapril com duas estratégias, a saber: enalapril iniciado em todos os pacientes antes da quimioterapia e enalapril iniciado apenas em pacientes com aumento de troponina durante ou após a quimioterapia. Esse estudo concluiu que o enalapril não impactou os níveis de troponina em nenhuma das estratégias.⁹²⁸

O tratamento da IC nos pacientes que estão em tratamento oncológico deve seguir as recomendações das diretrizes vigentes. Na queda da FEVE para < 40% o tratamento quimioterápico deve ser suspenso, o tratamento da IC deve ser iniciado, e uma discussão com equipe da oncologia deve ser encorajada para definir retorno ou mudança da quimioterapia/imunoterapia.⁹²⁹ A indicação de dispositivo de assistência circulatória e de transplante cardíaco também pode ser considerada, devendo-se discutir com o oncologista, antes da indicação, o status do paciente e o prognóstico oncológico, levando-se sempre em consideração as preferências do paciente.⁶⁴⁶ Diretrizes específicas de cardio-oncologia estão disponíveis e detalham as recomendações de investigação, monitoramento, prevenção e tratamento de cardiotoxicidade.^{646,917,929}

A Tabela 10.7 traz recomendações para o tratamento da IC e prevenção de disfunção miocárdica em pacientes oncológicos.

Tabela 10.7 – Recomendações para o tratamento da insuficiência cardíaca e prevenção de disfunção miocárdica em pacientes oncológicos

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Antes do início do tratamento oncológico com potencial cardiotóxico, recomenda-se A FAVOR da estratificação de risco cardiovascular.	FORTE	MODERADA
Em pacientes de risco moderado/alto para cardiotoxicidade, recomenda-se A FAVOR da avaliação por cardiologista/cardio-oncologista.	FORTE	BAIXA
Em todos os pacientes submetidos a tratamento oncológico, recomenda-se A FAVOR do controle dos fatores de risco cardiovasculares e atividade física.	FORTE	MODERADA
Em pacientes de alto risco para cardiotoxicidade por antraciclina, recomenda-se A FAVOR do uso de dexrazoxane para prevenção do desenvolvimento de disfunção miocárdica.	FORTE	ALTA
Em pacientes de alto risco para cardiotoxicidade em uso de antraciclina e/ou terapias anti-HER2 e outras terapias com potencial para desenvolver insuficiência cardíaca, recomenda-se A FAVOR do uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, betabloqueadores e estatinas, para prevenção primária da cardiotoxicidade.	FRACA	ALTA
Em pacientes com insuficiência cardíaca secundária à cardiotoxicidade, recomenda-se A FAVOR do manejo conforme as diretrizes de insuficiência cardíaca vigentes.	FORTE	ALTA

10.14. Infecções – Influenza e Covid-19

10.14.1. Prevenção e Tratamento da Infecção por Influenza

Pacientes com IC são considerados de alto risco para eventos cardiovasculares e complicações quando com influenza. Duas metanálises^{930,931} analisaram o efeito do oseltamivir em pacientes de alto risco (incluindo doença cardíaca crônica com IC). Uma das metanálises de estudos observacionais com pacientes de alto risco, que incluiu 74 estudos, observou que o oseltamivir pode reduzir a mortalidade (OR 0,23; IC95% 0,13–0,43), a hospitalização (OR 0,75; IC95% 0,66–0,89) e a duração dos sintomas (33 horas; IC95% 21–45 horas); quando comparado com não tratar.⁹³⁰ Nesse estudo, também se observou que quanto mais precoce a introdução do antiviral, maior o benefício.

Outra metanálise⁹³¹ incluiu ECRs na população geral e, entre as análises, incluiu 23 estudos que avaliaram o oseltamivir. Não houve benefício do medicamento para reduzir hospitalização (RR 0,92; IC95% 0,57–1,50). Como não houve mortes relacionadas à influenza nesse estudo, trata-se de população de baixo risco nessa análise.

10.14.2. Prevenção e Tratamento da Covid-19

Nos casos de covid-19, pacientes com IC apresentam maior tempo de internação hospitalar, maior risco de ventilação mecânica e mortalidade quando comparados àqueles sem IC.^{932,933} Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) tem demonstrado eficácia na redução da mortalidade em pacientes com covid-19 e alto risco de complicações, como aqueles com doenças cardiovasculares subjacentes. Em um estudo de coorte, o Paxlovid se mostrou uma opção terapêutica eficaz para reduzir a mortalidade em pacientes com IC que contraem covid-19 (HR 1,70; IC95% 1,47–1,97; $p < 0,001$).^{934,935}

A Tabela 10.8 traz as recomendações para tratamento de infecções virais de influenza e covid-19 em pacientes com IC.

Tabela 10.8 – Recomendações para tratamento de infecções virais: influenza e covid-19 em pacientes com insuficiência cardíaca

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Em pacientes com insuficiência cardíaca e diagnóstico de influenza, recomenda-se A FAVOR do uso de oseltamivir em até 48 horas após o início dos sintomas para reduzir sintomas e hospitalização.	FRACA	BAIXA
Em pacientes com insuficiência cardíaca e covid-19, recomenda-se A FAVOR do uso de nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) para reduzir gravidade dos casos e mortalidade por complicações.	FRACA	BAIXA

11. Condições Especiais

11.1. Insuficiência Cardíaca na Gravidez e Puerpério

A IC é a principal causa de morte na gestação e no puerpério entre mulheres com cardiopatias preexistentes.⁹³⁶⁻⁹³⁸ Estudos multicêntricos estimam uma taxa global de IC de 112 casos por 100.000 hospitalizações relacionadas à gestação⁹³⁹ e indicam que 60% das hospitalizações no pós-parto decorrem de IC. Esses dados reforçam o impacto do puerpério, frequentemente subestimado, no risco de morbimortalidade materna.

A reserva cardiovascular reduzida da IC limita a adaptação às alterações hemodinâmicas fisiológicas da gestação e pós-parto, como a redução da resistência vascular sistêmica, aumento do volume plasmático e elevação progressiva do débito cardíaco.⁹⁴⁰

O acompanhamento da gestação, o planejamento do parto e o seguimento no 3º trimestre e puerpério devem ser supervisionados por uma equipe multidisciplinar. O parto vaginal é, em geral, seguro e preferível, salvo contraindicações obstétricas ou cardiológicas. A cesariana deve ser reservada para indicações obstétricas, instabilidade hemodinâmica ou ICFEr grave. O parto vaginal deve contar com analgesia eficaz e assistência especializada no período expulsivo para controle da sobrecarga hemodinâmica, perda sanguínea e risco de infecção.⁹⁴¹

11.1.1. Gravidez em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Preexistente

As cardiomiopatias estão associadas a um risco sete vezes maior de eventos cardiovasculares adversos e a uma mortalidade hospitalar quatro vezes superior à observada em outras doenças cardiovasculares na gestação e no puerpério.⁹⁴² Os fenótipos mais frequentemente associados à IC incluem cardiomiopatia dilatada, hipertrófica, arritmogênica do VD.⁹⁴³

A FEVE é o principal parâmetro ecocardiográfico para avaliação da função sistólica.⁹⁴⁴ A ecocardiografia e a ressonância magnética sem gadolínio são seguras durante a gestação, embora a acurácia diagnóstica de cada modalidade, em cenários específicos, ainda seja limitada.⁹⁴⁵

O aconselhamento reprodutivo para o planejamento de gravidez deve seguir a estratificação de risco baseada na classificação modificada da OMS (mWHO 2.0 [do inglês *modified World Health Organization classification*]).⁹⁴⁶ Mulheres com ICFEr leve a moderada se enquadram nos grupos de risco II-III-mWHO 2.0, enquanto aquelas com ICFEr grave (FEVE < 30%) e cardiomiopatia periparto (CMPP) com disfunção persistente são classificadas como risco IV-mWHO 2.0, com contraindicação formal à gestação.⁹⁴⁷

A gravidez após o transplante cardíaco deve ser evitada no 1º ano após o procedimento, a fim de garantir a estabilidade da função do enxerto e da imunossupressão. As contraindicações à gestação após o transplante cardíaco incluem disfunção do enxerto, não adesão ao tratamento, presença de anticorpos específicos contra o doador, vasculopatia significativa do aloenxerto, hipertensão de difícil controle, diabetes, insuficiência renal e infecção ativa. Quando a gestação é planejada, o esquema imunossupressor deve ser ajustado, considerando que

os inibidores da calcineurina e os corticosteroides geralmente são considerados seguros, enquanto o micofenolato de mofetila e o ácido micofenólico são teratogênicos.^{948,949}

A gestação deve ser desaconselhada em pacientes com assistência circulatória mecânica, em razão da sobrecarga hemodinâmica, dos efeitos teratogênicos do tratamento da IC e das complicações dos anticoagulantes. Além disso, o crescimento uterino pode causar compressão nos componentes do dispositivo, com risco de falência do VD durante a gestação.⁹⁵⁰

O aconselhamento para a contracepção em mulheres com IC deve ser individualizado, considerando a eficácia dos métodos, os critérios de elegibilidade médica dos contraceptivos,⁹⁵¹ o risco cardiovascular, o uso de medicamentos teratogênicos, fatores complicadores e o desejo reprodutivo da paciente.⁹⁵² Contraceptivos que contêm etinilestradiol devem ser evitados em mulheres com risco tromboembólico. Métodos com progestagênio isolado, particularmente os de longa duração (LARC, do inglês *long-acting reversible contraception*) que contêm levonorgestrel – como o implante subdérmico ou o sistema intrauterino – são recomendados por apresentarem maior segurança e eficácia nesse grupo de pacientes.⁹⁵³

Em casos de gestação não planejada em pacientes com IC avançada em classe de risco IV-mWHO, é permitido a proposta de interrupção legal da gestação.⁹⁵⁴ Por outro lado, o tratamento da infertilidade deve ser desencorajado em mulheres com ICFe moderada a grave, em virtude dos riscos aumentados de complicações, como gestação múltipla, pré-eclâmpsia e tromboembolismo.⁹⁵⁵

11.1.2. Insuficiência Cardíaca “Nova” de Início na Gestação

O diagnóstico de IC durante a gestação é desafiador, pois sinais como edema, dispneia e fadiga confundem-se com manifestações fisiológicas da gravidez. A presença de dor torácica, tosse persistente, ortopneia, dispneia paroxística noturna, alterações pressóricas, taquicardia ou síncope deve motivar investigação cardiovascular imediata. Recomenda-se realizar ECG, ecocardiograma, radiografia de tórax e exames laboratoriais, incluindo PNs (BNP ou NT-proBNP) que podem ser úteis no diagnóstico da IC durante a gestação.⁴⁶ O BNP demonstrou acurácia ligeiramente superior, embora os estudos sobre NT-proBNP tenham sido limitados e apresentem variação nos pontos de corte.⁹⁵⁶

11.1.3. Cardiomiopatia Periparto

A CMPP é a cardiomiopatia caracterizada por ICFe (< 45%), com início próximo ao termo da gestação ou nos meses subsequentes e sem uma causa determinante ou doença cardíaca preexistente. Os principais fatores de risco incluem pré-eclâmpsia, hipertensão, multiparidade, idade > 30 anos, gestação gemelar e etnia negra.⁹⁵⁷

A apresentação clínica mais comum da CMPP são os sinais típicos de IC, embora um pequeno subgrupo de pacientes possa manifestar CC, arritmias complexas ou eventos tromboembólicos. A evolução clínica no 1º ano pós-parto é variável, podendo ocorrer desde a recuperação total ou parcial

da função ventricular até desfechos adversos, como óbito, necessidade de suporte circulatório mecânico ou transplante cardíaco. Nesse contexto, a FEVE é o preditor mais confiável de eventos cardiovasculares. Outros fatores associados a pior prognóstico a longo prazo incluem dilatação significativa do VE, disfunção do VD, intervalo QT prolongado, níveis elevados de PNs, diagnóstico tardio e etnia africana.^{957,958}

Estudos genéticos à semelhança de outras cardiomiopatias familiares ou de fenótipo hereditário têm sido propostos na CMPP considerando a identificação de variantes truncadas em genes como *TTN*, *FLNC*, *BAG3* e *DSP*.⁹⁵⁹

11.1.3.1. Particularidades do Tratamento da Insuficiência Cardíaca na Gestação e Puerpério

O tratamento da IC na gestação e no puerpério segue as diretrizes vigentes, com adaptações que priorizam a estabilidade materna e evitam riscos fetais. A suspensão de medicamentos potencialmente teratogênicos deve ser cuidadosamente avaliada, diante do risco de descompensação clínica.

Os IECA e os BRAs são contraindicados durante a gestação devido aos efeitos adversos fetais. No entanto, durante a lactação, os IECA captopril e enalapril podem ser considerados, pois apresentam baixa excreção no leite materno e são geralmente bem tolerados pelos lactentes. Da mesma forma, os eARM são contraindicados na gestação, mas o uso de espironolactona durante a amamentação pode ser considerado, pois ela é excretada em níveis mínimos no leite materno.

Para os neARM, como a eplerenona, não há estudos clínicos de segurança; contudo, dados experimentais demonstram toxicidade fetal e pós-natal, além de excreção em leite e contraindicação em bula.⁹⁶⁰

O succinato de metoprolol e bisoprolol são os BBs preferidos por sua seletividade β_1 e perfil de segurança na lactação. Embora os dados sejam limitados, o carvedilol e nitratos têm sido mais utilizados na prática.

Hidralazina, digoxina e diuréticos,⁹⁶¹ como furosemida, têm sido considerados seguros. A anticoagulação deve ser indicada conforme o risco, especialmente em casos de FA.^{46,942,943,956} Os dados são insuficientes para o uso na gestação e lactação de outras classes de fármacos utilizados no tratamento convencional da IC, como os inibidores da neprilisina. A CMPP apresenta risco elevado de arritmias, sendo a morte súbita responsável por até 30% dos óbitos no 1º ano pós-parto. A estratificação de risco e a indicação de antiarrítmicos ou CDI devem seguir as recomendações das diretrizes.^{957,958}

O uso de bromocriptina e cabergolina na CMPP ainda é controverso, com estudos limitados e evidência insuficiente para recomendação rotineira.⁹⁶²

O uso de iSGLT2, em estudos pré-clínicos, foi associado a efeitos renais adversos, restrição de crescimento fetal e passagem pelo leite, com impacto no crescimento neonatal.⁹⁶² Os agonistas de GLP-1 e GLP-1/GIP foram relacionados à restrição de crescimento fetal e alterações esqueléticas em animais, sem dados consistentes em lactação, e um estudo observacional não mostrou aumento de malformações maiores

quando utilizados próximo à concepção e no primeiro trimestre da gestação, mas o número de casos foi limitado, não permitindo comprovar segurança.^{963,964}

Diante da ausência de evidências robustas de segurança e dos achados pré-clínicos adversos, recomenda-se contraindicar o uso de iSGLT2, agonistas de GLP-1/GLP-1 + GIP e neARM durante a gestação e lactação.

A Tabela 11.1 traz as recomendações para manejo de pacientes com IC na gravidez e puerpério.

11.2. Especificidades do Tratamento da Insuficiência Cardíaca na Doença de Chagas

O paciente com IC de etiologia associada à doença de Chagas apresenta algumas peculiaridades, tais como: maior frequência de distúrbios de condução, acometimento ventricular direito, disfunção autonômica, arritmias ventriculares, maior grau de inflamação e fibrose, entre outras. Essas características podem associar-se a respostas e efeitos colaterais diferentes das medidas terapêuticas para

Tabela 11.1 – Recomendações para manejo de pacientes com insuficiência cardíaca na gravidez e puerpério

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Recomenda-se A FAVOR do acompanhamento multidisciplinar durante a gestação e nos 12 meses subsequentes ao parto.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR do parto vaginal na ausência de contraindicações obstétricas.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR do parto cesáreo em casos de ICFe grave ou instabilidade hemodinâmica materna.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR do uso do ecocardiograma transtorácico como método seguro de escolha para avaliação da estrutura e função cardíaca durante a gestação.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do uso da estratificação de risco baseada na classificação da mWHO 2.0 para o aconselhamento reprodutivo e planejamento de gravidez.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR da contraindicação à gestação em mulheres classificadas como risco IV da mWHO 2.0 ou com história de CMPP e ICFe persistente (moderada a grave).	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR do aconselhamento contraceptivo individualizado, considerando os critérios MEC da OMS.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se A FAVOR do aconselhamento genético na preconcepção para mulheres portadoras de cardiomiopatias hereditárias ou com histórico familiar positivo.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se CONTRA o uso de IECA, BRA e antagonistas da aldosterona durante a gestação.	FORTE	ALTA
O uso de IECA, BRA e antagonistas da aldosterona pode ser considerado durante a lactação.	FRACA	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR do uso de betabloqueadores, quando necessário, durante a gravidez, com doses ajustadas às condições obstétricas e fetais.	FORTE	MODERADA
Recomenda-se CONTRA o uso de inibidores de SGLT2, agonistas de GLP1 e GLP1/GIP e neARM durante a gestação.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se CONTRA o uso dos iSGLT2, agonistas da GLP 1, GLP-1/GIP e neARM durante a lactação.	FORTE	BAIXA
O uso de anticoagulantes (enoxaparina* e varfarina) deve ser indicado em FA permanente e condições de alto risco de tromboembolismo.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR dos métodos contraceptivos hormonais de longa duração (LARC: implante subdérmico e SIU), pela eficácia, segurança e tolerância.	FORTE	BAIXA
Recomenda-se A FAVOR do emprego de diuréticos (furosemida) durante a gestação e puerpério, para controle da insuficiência cardíaca, condicional ao benefício materno imediato.	FORTE	MODERADA

**Recomendações condicionais indicam que a conduta deve ser considerada quando a alternativa padrão não for viável ou houver benefício específico esperado. BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; CMPP: cardiomiopatia periparto; FA: fibrilação atrial; GIP: polipeptídeo insulínico dependente de glicose (do inglês glucose-dependent insulinotropic polypeptide); GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon-1 (do inglês glucagon-like peptide-1); SIU: sistema intrauterino; ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima de conversão; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (dapaglifozina, empaglifozina); LARC: métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (do inglês long-acting reversible contraception); mWHO 2.0: Classificação modificada da Organização Mundial da Saúde, versão 2.0 (do inglês modified World Health Organization classification). MEC: Critérios de elegibilidade médica da OMS para uso de contraceptivos (do inglês Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use); neARM: antagonistas não esteroidais dos receptores de mineralocorticoides; SIU: sistema intrauterino (dispositivo intrauterino hormonal contendo levonorgestrel).*

ICFEr em comparação com outras etiologias de IC. Porém, apesar dessas peculiaridades, o tratamento preconizado para cardiopatia crônica associada a doença de Chagas (CCDC) é semelhante ao tratamento de pacientes com ICFEr de outras etiologias e foi recentemente revisto em diretriz específica.¹¹³

A seguir, descreveremos as principais classes medicamentosas e dispositivos utilizados nesse grupo de pacientes e suas peculiaridades na doença de Chagas. Essas recomendações priorizam pacientes com fração de ejeção reduzida por ser nesse cenário que temos a maioria de estudos que validam o uso de medicamentos ou dispositivos.¹¹³

11.2.1. Diuréticos

A utilização de diuréticos, principalmente de alça, é indicada para o controle de sintomas em pacientes com ICFEr de etiologia chagásica, porém, sem demonstração de evidência científica de redução de mortalidade. A redução da pré-carga resultante do uso de diuréticos deve merecer especial atenção devido à disfunção ventricular direita frequente nesse grupo de pacientes.⁹⁶⁵

11.2.2. Digitálicos

Não existem estudos específicos com relação à segurança e eficácia dos digitálicos. Sua estreita diferença entre dose terapêutica e tóxica e sua propensão a ocasionar distúrbios de condução e arritmias ventriculares, comuns na CCDC, tornam necessário o acompanhamento rigoroso de seus efeitos colaterais. Apesar de não demonstrar evidência científica de redução de mortalidade e de seus possíveis efeitos colaterais, os digitálicos são indicados em pacientes com ICFEr e etiologia chagásica para controle de sintomas.¹¹³

11.2.3. Betabloqueadores

Evidências indiretas de estudos robustos que testaram a eficácia dos BBs em pacientes com ICFEr suportam seu uso. Poucos estudos avaliaram o uso de BB especificamente em pacientes com doença de Chagas. No estudo REMADHE (*Repetitive Education and Monitoring for Adherence for Heart Failure*), um grupo de 68 pacientes era portador de doença de Chagas, os quais demonstraram aumento de sobrevida, apesar de não ter havido randomização desses casos.⁹⁶⁶ Em estudo recente, observacional, com 215 pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica, o uso de BBs foi independentemente associado com redução da mortalidade.⁹⁶⁷ No entanto, deve-se atentar para os possíveis efeitos colaterais dos BBs como distúrbios de condução, bradicardia extrema e hipotensão arterial, também comuns nesses pacientes, tornando necessário uma vigilância rigorosa.

11.2.4. Antagonistas de Mineralocorticoides

As evidências de estudos randomizados em pacientes com ICFEr suportam o uso de antagonistas de mineralocorticoides, tais como a espironolactona, não existindo estudos específicos nesse grupo de pacientes.¹¹³

11.2.5. Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Drogas como os IECA e os BRA são largamente utilizadas na ICFEr com evidências de redução de mortalidade. No grupo de pacientes com doença de Chagas, seu uso é validado de forma indireta, com estudos demonstrando benefícios secundários, porém sem avaliações específicas sobre a mortalidade nesses pacientes. A hipotensão arterial, propensa a ocorrer nesses pacientes é um efeito colateral que deve ser bem monitorado quando em uso de IECA ou BRA.¹¹³

11.2.6. Sacubitril-Valsartana

O estudo PARADIGM-HF demonstrou redução da mortalidade em pacientes com ICFEr de diversas etiologias, o que torna seu uso indicado também em pacientes com CCDC, com a peculiaridade da atenção para o potente efeito hipotensor do sacubitril-valsartana. Em análise de subgrupo do PARADIGM-HF com 113 pacientes portadores de doença de Chagas, o sacubitril-valsartana, em comparação com o enalapril, levou à redução de morte e hospitalização em pacientes com CCDC, porém sem significância estatística.⁹⁶⁸

O estudo PARACHUTE-HF avaliou especificamente o uso de sacubitril-valsartana comparado ao enalapril em pacientes com CCDC. Embora as taxas de morte cardiovascular e primeira hospitalização por IC tenham sido semelhantes entre os dois grupos, houve com menor taxa de descontinuação (6,5 vs. 9,5%) no grupo em uso de sacubitril-valsartana. Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos, demonstrando principalmente segurança do uso de sacubitril-valsartana nesse grupo de pacientes.⁹⁶⁹

11.2.7. Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose do Tipo 2

A mais recente classe medicamentosa que demonstrou redução da mortalidade em pacientes com ICFEr foi a dos iSGLT2 e, embora não existam estudos específicos em doença de Chagas, seu uso pode ser indicado de acordo com evidências indiretas de benefícios.

11.2.8. Cardiodesfibrilador Implantável

A prevenção secundária de morte súbita em pacientes com CCDC está bem estabelecida, com forte recomendação para indicação de CDI em pacientes com FEVE $\leq$ 40% com taquicardia ventricular sustentada (TVS) e síncope, síncope com TVS monomórfica induzida ao estudo eletrofisiológico e TVS hemodinamicamente estável.¹¹³ Além disto, pacientes recuperados de parada cardíaca por FV ou TVS documentada e TVS hemodinamicamente instável têm indicação forte de implante de CDI. A prevenção primária de morte súbita em pacientes com CCDC deve levar em conta a análise do escore de Rassi para estratificação de risco, além da quantificação de fibrose miocárdica pela ressonância cardíaca.¹¹³

O estudo CHAGASICS (*Chronic Use of Amiodarone Against Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Primary Prevention of Death in Patients With Chagas Cardiomyopathy Study*) randomizou 323 pacientes com CCDC entre uso de amiodarona ou implante de CDI sem redução da mortalidade

por todas as causas, porém com menores taxas de morte súbita cardíaca, uso de marca-passo e hospitalização por IC nos pacientes com CDI.⁹⁷⁰ Portanto, segundo as diretrizes brasileiras de cardiomiopatia da doença de Chagas, o implante de CDI na prevenção primária tem grau de recomendação ponderado (fraco ou condicional) em pacientes com taquicardia ventricular não sustentada (TVNS), síncope ou pré-síncope de provável etiologia cardíaca e indução de TVS hemodinamicamente instável ao EEF e TVNS com indução de TVS ao EEF, seguida de impregnação com amiodarona e repetição de EEF com indução de TVS hemodinamicamente instável.¹¹³

11.2.9. Terapia de Ressincronização Cardíaca

Não existem estudos clínicos randomizados que avaliaram a TRC em pacientes com CCDC. Portanto, sua indicação vem da extrapolação de estudos em outras etiologias de IC. Pacientes com IC sintomática, CF II e III, com FEVE $\leq 35\%$, ritmo sinusal, com morfologia de BRE e duração de QRS ≥ 150 ms, apesar de terapêutica otimizada, têm forte

indicação de TRC. Deve-se chamar atenção que a sobrevida de pacientes com CCDC foi significativamente menor e o percentual de pacientes não respondedores à TRC foi significativamente maior quando comparados aos de pacientes com as demais cardiopatias que foram submetidos à TRC em alguns estudos observacionais. A presença e a extensão da fibrose miocárdica, as arritmias ventriculares frequentes, a regurgitação tricúspide e a disfunção de VD são exemplos de fatores desfavoráveis à TRC na CCDC, que podem colocar os pacientes em maior risco de não resposta.¹¹³

As principais peculiaridades das opções terapêuticas em pacientes com CCDC estão sumarizadas no Quadro 11.1.

11.3. Cardiomiopatia Atrial

A cardiomiopatia atrial (CA) é definida como alterações estruturais, funcionais ou eletrofisiológicas nos átrios, com a capacidade de induzir manifestações clinicamente importantes.^{971,972} O substrato morfofuncional para desenvolvimento de cardiomiopatia atrial envolve aumento

Quadro 11.1 – Principais peculiaridades das diversas opções terapêuticas em pacientes com cardiopatia crônica associada a doença de Chagas

Opção terapêutica	Peculiaridade
Diuréticos de alça	– Ausência de estudos específicos em CCDC. – Cautela com redução da pré-carga de VD.
Digitálicos	– Ausência de estudos específicos em CCDC. – Cautela com distúrbios de condução e arritmias ventriculares.
Betabloqueadores	– Estudo observacional com redução da mortalidade. – Cautela com distúrbios de condução.
Antagonistas de mineralocorticoides	– Ausência de estudos específicos em CCDC. – Indicação semelhante a outras etiologias.
Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona	– Ausência de estudos específicos em CCDC. – Cautela com hipotensão arterial.
Sacubitril-valsartana	– Estudo específico em CCDC (PARACHUTE-HF) demonstrou segurança de seu uso por apresentar menor taxa de descontinuação e efeitos adversos semelhantes entre os grupos.
iSGLT2	– Ausência de estudos específicos em CCDC. – Indicação semelhante a outras etiologias.
Cardiodesfibrilador implantável	– Estudo específico em CCDC (CHAGASICS). – Indicação semelhante a outras etiologias.
Terapia de ressincronização cardíaca	– Ausência de estudos específicos em CCDC. – Maior frequência de não respondedores.

CHAGASICS: Chronic Use of Amiodarone Against Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Primary Prevention of Death in Patients With Chagas Cardiomyopathy Study; CCDC: Cardiopatia crônica da doença de Chagas; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; PARACHUTE-HF: Prevention And Reduction of Adverse outcomes in Chagasic Heart Failure Trial Evaluation; VD: ventrículo direito.

atrial, fibrose com alterações da função diastólica e função contrátil do átrio e anormalidades eletrofisiológicas que possam evoluir com FA e disfunção endotelial. O Quadro 11.2 traz uma classificação da gravidade da CA. São descritas como possíveis etiologias da CA: fatores genéticos, envelhecimento, IC congestiva, cardiomiopatias, FA, miocardite, valvopatias, hipertensão, AOS, doenças inflamatórias sistêmicas crônicas, obesidade, DM e doenças hormonais como hipotireoidismo e hiperaldosteronismo primário.^{972,973}

Do ponto de vista clínico, ainda que a consequência clínica mais relevante da CA seja a FA e risco de complicações tromboembólicas, outras implicações incluem insuficiência mitral funcional pela dilatação atrial esquerda, agravamento da disfunção cardíaca e piora dos sintomas de IC. Avanços recentes em técnicas de imagem permitem uma avaliação da função do AE para a estimativa precoce de risco cardiovascular, escolha de intervenção terapêutica e acompanhamento.

Os exames complementares utilizados para identificar e quantificar a disfunção elétrica, mecânica e estrutural dos átrios são: ECG, ecocardiograma, ressonância cardíaca, mapeamento eletroanatômico e os biomarcadores.⁹⁷¹

No ECG, a duração da onda P > 120 ms e uma morfologia bifásica nas derivações inferiores (II, III, aVF) estão associadas ao aumento do AE. Pacientes com distúrbios de condução interatrial avançado apresentaram maior risco de recorrência de FA após a ablação por cateter.⁹⁷⁴

Outro marcador eletrocardiográfico do remodelamento atrial é o PTFV1 (do inglês *P-wave Terminal Force in lead V1*). A onda P na derivação V1 bifásica representa a propagação da excitação do AE. O PTFV1 é calculado com a multiplicação da amplitude da segunda porção da onda P por sua largura. Um valor absoluto de PTFV1 > 4 mV ms é considerado patológico e está associado a baixa velocidade de ejeção do apêndice AE e a maior risco de FA.⁹⁷⁵ Outras medidas como dispersão, voltagem, bloqueio atrial, eixo e análise da onda F também estão associadas à CA.⁹⁷¹

A CA representa um componente importante da fisiopatologia da IC, e parâmetros funcionais do AE podem ser superiores ao tamanho do AE na caracterização da CA. Um parâmetro ecocardiográfico que pode ser usado para estimar a pressão atrial esquerda em pacientes com IC é o *strain* do reservatório atrial esquerdo.^{976,977}

A RMC é um método adicional para avaliar a função atrial e a fibrose para a caracterização da CA.⁹⁷⁸ As regiões de realce tardio detectadas nos átrios podem representar lesões fibróticas ou não fibróticas relativamente avançadas. Existe uma correlação entre fibrose e recorrência de FA pós-ablação e uma relação entre a extensão da fibrose do AE e o AVC.^{979,980}

O mapeamento eletroanatômico tem sido amplamente utilizado durante os procedimentos de ablação por cateter para identificar a CA. Reduções difusas de voltagem atrial estão associadas ao aumento do volume do AE e outros fatores de risco cardiovascular.⁹⁸¹

Alguns biomarcadores séricos foram sugeridos para definir a CA, entre eles de IC (PNs), de necrose (troponina), de inflamação (sST2) e fibrose (metaloproteinases da matriz e inibidores teciduais das metaloproteinases), no entanto, seu uso ainda é controverso.⁹⁷¹

O tratamento da CA deve ser baseado no controle dos fatores de risco subjacentes, das comorbidades, anticoagulação e terapia medicamentosa da IC baseada em evidências. É de fundamental importância o tratamento das comorbidades, tais como obesidade, apneia do sono e redução de bebidas alcoólicas no controle da CA.^{971,982-987}

Por outro lado, nos pacientes com FA, há evidência de que a restauração e manutenção do ritmo sinusal é eficaz na reversão da CA. Em uma metanálise de 24 estudos (2.040 pacientes), o volume máximo do AE diminuiu 6,5 mL (IC95% 4,4–8,6 mL) após a ablação, independentemente de a FA ser paroxística ou persistente.⁹⁸⁸

A Tabela 11.2 traz as recomendações de diagnóstico e manejo da cardiomiopatia atrial.

Quadro 11.2 – Classificação da gravidade da cardiomiopatia atrial

Classe de gravidade	Descrição
Leve (subclínica)	Detectada por medidas eletrofisiológicas ou exames de imagem, sem arritmia evidente ou disfunção atrial mecânica significativa.
Moderada (cl clinicamente manifesta)	Anormalidades estruturais significativas ou disfunção mecânica atrial e biomarcadores elevados (BNP, ANP) e/ou fibrilação atrial.
Grave (cl clinicamente manifesta)	Falência sistólica atrial (fração de ejeção do átrio esquerdo severamente reduzida ≤ 35%) associada a contratilidade atrial substancialmente prejudicada (velocidades de fluxo: ≤ 20 cm/s dentro do apêndice atrial esquerdo); e/ou graus elevados (≥ 35% do volume da parede do átrio esquerdo) de alterações intersticiais (fibrose atrial, infiltração gordurosa, infiltração por amiloide, inflamação); e/ou dilatação atrial severa (diâmetro do átrio esquerdo ≥ 5,0 cm, índice de volume do átrio esquerdo ≥ 50 mL/m ²), e/ou FA persistente/permanente de longa duração .

ANP: *peptídeo natriurético atrial* (do inglês *atrial natriuretic peptide*); BNP: *peptídeo natriurético tipo B* (do inglês *B-type natriuretic peptide*).

Tabela 11.2 – Recomendações para diagnóstico e manejo da cardiomiopatia atrial

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Para pacientes com suspeita de cardiomiopatia atrial, recomenda-se A FAVOR do emprego do eletrocardiograma para a avaliação das alterações eletrofisiológicas e do ecocardiograma para alterações estruturais e funcionais dos átrios.	FORTE	MODERADA
Para pacientes com suspeita de cardiomiopatia atrial, recomenda-se A FAVOR do emprego da ressonância magnética cardíaca para a investigação de alterações estruturais/funcionais e fibrose dos átrios.	FRACA	BAIXA
Para pacientes com cardiomiopatia atrial, recomenda-se A FAVOR do emprego de estratégias de manutenção do ritmo sinusal para evitar progressão ou reverter a cardiomiopatia atrial.	FORTE	MODERADA

12. Cuidados Paliativos na Insuficiência Cardíaca Crônica

12.1. Definições Gerais, Conceitos e Fases dos Cuidados Paliativos

A despeito dos avanços no arsenal terapêutico, um quantitativo significativo de pacientes com IC evolui para o Estágio D da doença e, muitas vezes, fica sem opção de transplante cardíaco ou dispositivos de suporte circulatório. Cabe à equipe multiprofissional estar atenta e implantar precocemente, junto ao paciente e seus cuidadores, ações de palição e incrementá-las com a progressão da IC, conforme descrito no Quadro 12.1.

Segundo a OMS, os cuidados paliativos visam melhorar a qualidade de vida dos doentes e suas famílias, prevenindo e aliviando o sofrimento, por meio da identificação precoce, avaliação eficaz e tratamento rigoroso da dor e outros problemas físicos, psíquicos, sociais e espirituais.⁹⁸⁹ Nessa ocasião, o alívio dos sintomas, a melhora da qualidade de vida e o apoio emocional ganham prioridade em detrimento de intervenções que objetivam melhora de desfechos de médio e longo prazos.⁹⁹⁰ Deve-se,

sobretudo, manter-se uma comunicação eficaz entre a equipe, o paciente e seus familiares.

As características mais prevalentes entre os pacientes admitidos para a estratégia de cuidados paliativos são mais que uma internação ou descompensação nos últimos 6 meses; CF IV da NYHA persistente; baixa qualidade de vida e dependência para a maioria das atividades de vida diária; transplante cardíaco ou suporte circulatório descartados; caquexia cardíaca ou baixos níveis de albumina sérica; ou diagnóstico de “paciente terminal”. Depressão, quadro de demência, insuficiência renal, anemia e DM são comorbidades prevalentes nessa fase da IC.

Os cuidados de fim de vida devem ser propostos após cautelosa revisão das causas removíveis de descompensação e possibilidades terapêuticas não otimizadas, como ressincronização, revascularização ou transplante cardíaco. As principais medidas de cuidados paliativos no paciente com IC estão resumidas a partir de orientações específicas de diferentes sociedades internacionais, dispostas no Quadro 12.2, e a maioria carece de evidências de vulto e se baseia em opiniões de especialistas.^{991,992}

Quadro 12.1 – Estágios de insuficiência cardíaca e respectivas fases do cuidado paliativo

	Estágios		
	Estágio 1: doença crônica	Estágio 2: cuidado paliativo e de suporte	Estágio 3: cuidado terminal
Objetivos	Tratamento para prolongar a vida Monitoramento Controlar sintomas	Controle otimizado dos sintomas Assegurar qualidade de vida	Controle otimizado dos sintomas Definir e documentar abordagem de reanimação
Classe funcional da NYHA	I-III	III-IV	IV
Nível de atendimento	Ambulatorial	Admissões frequentes	Hospitalizado ou ambulatorial
Profissionais	Especialista em IC	Acrescenta-se equipe de cuidados paliativos e profissional da atenção primária	Abrir canal de acesso aos especialistas e generalistas

IC: insuficiência cardíaca. NYHA: New York Heart Association; Fonte: Adaptado do documento da European Society of Cardiology.⁹⁹⁰

Quadro 12.2 – Medidas paliativas no paciente com insuficiência cardíaca (adicionais à otimização terapêutica habitual)

Sintomas	Cuidados paliativos
Dispneia e fadiga	Inotrópicos positivos, furosemida em doses liberais, oxigenoterapia em altas doses, morfina, benzodiazepínicos, reabilitação e ventiladores no ambiente.
Tosse	Avaliar congestão e rever uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina.
Depressão	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina, evitar antidepressivos tricíclicos, psicoterapia, reabilitação, terapia comportamental e suporte emocional.
Ansiedade	Benzodiazepínicos, psicoterapia, exercícios respiratórios e técnicas de relaxamento.
Dor	Aplicar escalas de dor, evitar anti-inflamatórios não hormonais, usar morfina, psicoterapia e terapia ocupacional. Se relacionada ao cardioversor desfibrilador implantável, considerar ajustes.
Tontura	Ajustar doses de fármacos hipotensores.
Edema	Esquemas de diurético em infusão domiciliar, otimização terapêutica para insuficiência cardíaca e cuidados com a pele.
Náuseas e vômitos	Avaliar suspensão de ácido acetilsalicílico, considerar uso de agentes pró-cinéticos (metoclopramida e ondansetrona), haloperidol e refeições de pequenos volumes em intervalos menores.
Constipação intestinal	Laxantes, flexibilizar a restrição hídrica se possível e adequar dieta para anticonstipante.
Insônia	Avaliar e tratar depressão, ansiedade, nictúria, apneia do sono, delirium concomitantes; promover técnicas de higiene do sono.
Delirium	Avaliar causas clínicas precipitantes, como distúrbios metabólicos, descompensação cardiovascular, infecção ou efeito adverso de medicação. Minimizar fármacos anticolinérgicos. Baixa dose de antipsicótico, se o sintoma causar risco para o paciente ou seu cuidador.

Fonte: Adaptado das recomendações da Canadian Society of Cardiology e da Heart Failure Society of America.^{991,992}

Deve-se avaliar a suspensão de medicamentos ou terapias que objetivam aumentar sobrevida em médio e longo prazos e que podem trazer efeitos adversos em curto prazo, como os hipolipemiantes (estatinas), tratamentos para osteoporose e reposição de vitaminas. A inativação de cardiodesfibriladores previamente implantados deve ser discutida com os familiares sempre que esse procedimento concorrer para efeitos adversos frequentes, como os choques inapropriados, em pacientes diagnosticados como em fim de vida. Tal prática é reconhecida como ética pelo Conselho Federal de Medicina.⁹⁹³

Os suportes psicológico e espiritual ganham destaque nesse momento. O conforto espiritual pode diminuir a depressão e melhorar a qualidade de vida.

12.2. Cuidados para o Paciente com Insuficiência Cardíaca Avançada e para o Paciente Terminal

Quando caracterizamos um paciente como terminal, o princípio da não maleficência predomina sobre o da beneficência, e a autonomia do paciente e suas escolhas adquire importância fundamental na condução do tratamento. O fundamental é estabelecer o limite do tratamento, respeitando os direitos do paciente terminal. O documento que marcou o início da sistematização da prática médica nesse contexto foi a declaração de Veneza.⁹⁹⁴ A escolha da melhor conduta no paciente crítico não é fácil, e os casos devem ser analisados individualmente e terem a participação da comissão de ética dos hospitais para as tomadas de conduta, com o intuito de se coibir a má prática.

Algumas terminologias e condutas nesse cenário são descritas a seguir.^{995,996}

12.3. Decisão de Não Reanimar

É uma decisão prévia à ocorrência de uma PCR, devidamente discutida com toda a equipe, o paciente ou familiares, no sentido de não implantar as medidas de reanimação. Essa decisão pode ser previamente estabelecida pelo paciente em documento de diretivas de fim de vida.

12.4. Não Implantação de Medidas de Suporte de Vida

Decisão de não implantar medidas de suporte de vida, que seriam medicamente apropriadas e potencialmente benéficas, pelo entendimento de que o paciente morrerá sem a terapêutica em questão. As medidas propostas são consideradas fúteis, por não alterarem o prognóstico do paciente.

12.5. Retirada de Medidas de Suporte de Vida

Término ou retirada de medidas terapêuticas com a finalidade explícita de não substituir por um tratamento alternativo equivalente. Está claro que o paciente irá morrer no seguimento da alteração do processo terapêutico. Essa retirada é moral e tecnicamente justificada apenas quando as medidas forem consideradas fúteis.

12.6. Termos e Definições Pertinentes a esse Cenário Clínico

12.6.1. Ortotanásia

Significa “morte no seu tempo certo”, sem abreviação nem prolongamento desproporcionados do processo de morrer.

12.6.2. Distanásia

Morte lenta, ansiosa e com muito sofrimento (significa prolongamento exagerado da morte de um paciente); também designada como obstinação terapêutica ou futilidade médica. Tudo deve ser feito, mesmo que cause sofrimento atroz ao paciente. Trata-se do prolongamento exagerado da morte de um paciente terminal ou tratamento inútil. Não visa prolongar a vida, mas ao processo de morte. A distanásia é o oposto da ortotanásia, pois aquela fere a dignidade do paciente, enquanto a última visa a morte digna.

12.6.3. Eutanásia

Ato deliberado de provocar a morte sem sofrimento do paciente por fins misericordiosos. A eutanásia possui dois elementos, que são a intenção e o efeito da ação. A intenção de realizar a eutanásia configura a “eutanásia ativa”; já uma omissão ou a não realização de uma ação terapêutica é denominada “eutanásia passiva”. A legislação vigente no Brasil proíbe a eutanásia.

13. Aspectos Econômicos da Insuficiência Cardíaca no Brasil

13.1. Conceitos Básicos de Custo-Efetividade

As análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário têm um papel central na formulação de diretrizes clínicas, protocolos assistenciais e decisões sobre incorporação de tecnologias. A incorporação de evidências econômicas nesta Diretriz alinha as recomendações clínicas às realidades do financiamento público e privado, promovendo a sustentabilidade do cuidado à IC no Brasil.

A implementação de medidas de saúde pública implica na análise conjunta de efetividade clínica, segurança e eficiência (custo-efetividade) relacionadas à utilização de novas tecnologias. No SUS, essas análises são conduzidas segundo os critérios da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), sendo parte obrigatória da avaliação de novas tecnologias. Recentemente, a CONITEC adotou um limiar de custo-efetividade de menos de 1x o produto interno bruto (PIB) per capita (~R\$ 55.500/por ano de vida ajustado para qualidade [QALY] em 2025) como valor custo-efetivo e mais de 3x PIB per capita (~R\$ 171.000/QALY em 2025) como valor não favorável, com valores entre essas referências como valor intermediário. Na saúde suplementar, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) também exige análises de custo-efetividade e impacto orçamentário nos processos de revisão do Rol de procedimentos e eventos em saúde. Ainda que semelhante ao modelo do SUS, a ANS utiliza parâmetros específicos ao setor privado, incluindo dados de precificação e abrangência contratual.

Ambos os órgãos reguladores vêm incorporando, progressivamente, critérios de avaliação baseada em valor com o objetivo de promover maior eficiência, equidade e racionalidade no uso dos recursos disponíveis.

13.2. Macroeconomia da Insuficiência Cardíaca

A maior parte dos custos na IC está relacionada a hospitalizações, visitas à emergência e procedimentos invasivos.^{17,997-999} Além disso, pacientes com ICFeR apresentam, em geral, maiores custos do que aqueles com ICFeP.^{999,1000}

A carga econômica da IC no Brasil também é expressiva, tendo sido estimada em 22,1 bilhões pelo SUS em 2021. Entre 2008 e 2021, houve mais de 3,4 milhões de hospitalizações por IC no SUS, representando mais de um terço das admissões clínicas relacionadas às condições cardiovasculares.¹⁰⁰¹ Apesar de, nos últimos anos, ter ocorrido uma redução absoluta de admissões clínicas, houve incremento das internações para procedimentos com revascularizações, trocas valvares, ablações de arritmias e implante de dispositivos, refletindo a gravidade crescente dos casos. Os custos indiretos também são significativos, com aproximadamente 3% das despesas federais destinadas ao pagamento de benefícios previdenciários por IC, com custos que podem alcançar R\$ 6 bilhões anuais em perdas produtivas.^{1001,1002}

O custo do manejo individual do paciente com IC varia conforme a classe funcional NYHA. Um estudo nacional que utilizou o método de custeio baseado em atividades (TDABC, do inglês *time-driven activity-based costing*) mostrou que os custos médios variam entre US\$ 215 para CF NYHA I, US\$ 296 para NYHA II e US\$ 667 para NYHA III/IV, com exames laboratoriais e de imagem representando a parcela crescente dos gastos – até 74% na CF III/IV.¹⁰⁰³

O custo de transplantes cardíacos foi analisado em outro estudo, que encontrou custo médio de US\$ 74.341 por paciente no Brasil, excedendo o valor de reembolso pelo SUS por paciente em 60%.¹⁰⁰⁴ Esses dados destacam a carga econômica significativa da IC no Brasil, tanto em termos de custos diretos de tratamento quanto em termos de impacto no sistema de saúde pública.

Globalmente, a IC impõe uma carga econômica elevada e está associada a desafios de acessibilidade e adesão ao tratamento, especialmente devido ao custo dos medicamentos cardiovasculares, que representam uma parte considerável dos custos diretos. Portanto, estratégias para melhorar o acesso e a adesão às terapias são essenciais para mitigar o impacto econômico crescente da IC.¹⁰⁰¹

13.3. Estudos de Custo-Efetividade na Insuficiência Cardíaca

13.3.1. Tratamento Farmacológico

No contexto da ICFeR, apesar da eficácia comprovada dos BBs, IECA e BRA na redução de desfechos cardiovasculares, não há análises econômicas específicas para essas terapias no contexto brasileiro.

Análises econômicas envolvendo IECA e BRA foram conduzidas em diversos países com resultados favoráveis na década de 1990 e nos anos 2000. Enalapril, captopril e ramipril são opções economicamente viáveis para o tratamento da ICfEr e, no caso do enalapril, a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada em US\$ 115/QALY ganho quando comparado ao placebo em pacientes com FEVE $\leq 35\%$.¹⁰⁰⁵ Os BRA foram avaliados posteriormente, em estudo realizado no Reino Unido que analisou a custo-efetividade da valsartana em pacientes com disfunção sistólica pós-IAM, demonstrando uma RCEI favorável de £ 5.300/QALY em comparação ao placebo.¹⁰⁰⁶

Da mesma forma, estudos conduzidos nos Estados Unidos, Itália e Reino Unido avaliaram a custo-efetividade dos BBs (carvedilol, metoprolol succinato, bisoprolol e nebivolol) em pacientes com ICfEr em terapia clínica otimizada. O succinato de metoprolol foi testado em comparação com placebo em pacientes com ICfEr e terapia padrão, demonstrando RCEI de US\$ 4.200/QALY ganho.¹⁰⁰⁷ Esses estudos indicaram que os BBs são estratégias dominantes e custo-efetivas, inclusive em pacientes com idade superior a 70 anos.¹⁰⁰⁸

Além dos pilares do tratamento farmacológico da ICfEr, análises econômicas com outras terapias adjuvantes, como associação de hidralazina e mononitrato de isossorbida, digoxina e ferro parenteral também foram conduzidas em outros países, com resultados favoráveis sob o ponto de vista econômico.¹⁰⁰⁸ No caso da ivabradina para pacientes com disfunção ventricular esquerda, CF NYHA II–III, em uso de dose máxima tolerada de BB e com FC ≥ 70 bpm em ritmo sinusal, uma análise sob a perspectiva dos Estados Unidos estimou uma RCEI de US\$ 28.318/QALY ganho, classificando a ivabradina como uma terapia de valor intermediário em saúde.¹⁰⁰⁹

Sob a perspectiva da saúde pública brasileira, em pacientes com ICfEr de etiologia isquêmica e não isquêmica, os ARMs demonstraram ser custo-efetivos. Espironolactona, finerenona e eplerenona foram analisadas, demonstrando que espironolactona e eplerenona são viáveis e eficientes economicamente. Expresso em dólares internacionais (Int\$), o custo por QALY ganho de Int\$ 7.955 e Int\$ 6.459 da espironolactona e eplerenona, respectivamente, são inferiores ao limite de disposição a pagar de Int\$ 17.589 adotado (equivalente a 1 PIB per capita). As análises de sensibilidade indicam que a espironolactona e a eplerenona são opções custo-efetivas em 87 e 92% das iterações, respectivamente.¹⁰¹⁰

A dapagliflozina é o fármaco mais amplamente avaliado em estudos de custo-efetividade entre os iSGLT2. No Brasil, mostrou ser uma estratégia economicamente viável independente da presença de diabetes. A incorporação da dapagliflozina ao tratamento padrão da IC resulta em um ganho adicional estimado de 0,36 QALY, com um custo por QALY ganho de US\$ 4.136,08. Considerando um limiar de disposição a pagar de US\$ 8.000 por QALY ganho, a probabilidade de a dapagliflozina ser custo-efetiva é de 96,6%.¹⁰¹¹

A análise econômica dos INRA foi baseada em uma subpopulação latino-americana do estudo PARADIGM-

HF, buscando maior proximidade com as características da população brasileira. Os resultados mostraram que, comparado ao tratamento padrão da ICfEr com enalapril, o uso de INRA proporcionou um ganho de 0,57 QALY com RCEI de R\$ 25.832,89 por QALY ganho, situando-se abaixo do limiar de disposição a pagar adotado.¹⁰¹²

Por outro lado, no contexto da ICfEp, ainda não existem análises de custo-efetividade específicas para o tratamento farmacológico no Brasil. Isso sugere uma área importante para futuras investigações e planejamentos de políticas de saúde pública.

13.3.2. Terapia Não Farmacológica

O exercício supervisionado por profissional habilitado é recomendado em pacientes com IC estáveis. Em análise econômica nacional, a reabilitação cardíaca – exercício três vezes na semana por 3 meses, seguido de uma vez na semana por mais 9 meses, totalizando 72 encontros no 1º ano – mostrou uma RCEI de Int\$ 26.462/QALY, favorável no cenário brasileiro.¹⁰¹³

A abordagem com visitas domiciliares regulares de enfermeiras treinadas e ligações telefônicas durante 24 semanas foi avaliada em ECR que demonstrou redução de 27% do desfecho composto de morte, visita à emergência ou reinternação.³²³ Sob a perspectiva do SUS, a intervenção (visitas + ligações) teve um RCEI de R\$ 585 por reinternação prevenida, e sob a perspectiva de saúde privada a intervenção foi dominante, ou seja, teve menor custo e menor taxa de reinternação.¹⁰¹⁴

No paciente com IC grave ou avançada, o uso da ECMO-VA (venoarterial) apresentou RCEI de Int\$ 37.491/QALY quando comparado à terapia padrão, sendo considerada uma terapia custo-efetiva, porém com resultado sensível especialmente ao custo da hospitalização e probabilidade de sobrevivência dos que recebem o ECMO-VA.¹⁰¹⁵

O uso da tecnologia através do sistema de monitoramento remoto com transmissão de dados para CDI em pacientes com IC foi comparada com o acompanhamento de revisão presencial do dispositivo a cada 3 a 6 meses. Apesar de discutível o benefício em mortalidade ou hospitalização, a detecção precoce de eventos cardíacos, choques inapropriados e melhor duração da bateria levaram à incorporação pela CONITEC, considerando acordo de não haver custo adicional.¹⁰¹⁶

13.3.3. Dispositivos de Ressincronização e Cardiodesfibriladores

A análise econômica dos dispositivos implantáveis é desafiadora, porque esses dispositivos trazem potencial benefício clínico em uma ampla gama de pacientes com IC, porém a sua custo-efetividade pode variar muito em função das características dos pacientes elegíveis. Adicionalmente, o seu custo não linear, com despesas iniciais altas relacionados ao implante do dispositivo, dificulta o implante liberal de dispositivos na maioria dos sistemas de saúde.

No caso do CDI, estudos realizados sob a perspectiva do SUS e do sistema de saúde suplementar mostraram que o

CDI é pouco atraente do ponto de vista de custo-efetividade quando oferecido a pacientes com IC em prevenção primária de arritmias ventriculares, sem distinção de etiologia; nesses mesmos estudos, o implante de CDI se mostrou custo-efetivo quando a indicação é restrita a indivíduos com maior risco de arritmias, como pacientes com IC isquêmica, particularmente em caso de prevenção secundária.^{1017,1018}

No caso da TRC, um estudo sob a perspectiva do SUS mostrou que a TRC isolada é altamente custo-efetiva para os pacientes com IC e indicativos clínicos de dissincronia. Por outro lado, o *upgrade* de TRC isolada para a combinação de TRC, combinado com CDI não foi custo-efetiva na população mais ampla, sendo necessária a seleção criteriosa de pacientes com perfil de risco de arritmias suficientemente alto.¹⁰¹⁹ Esses estudos econômicos de CDI e TRC para o contexto brasileiro foram publicados na década de 2010, e os avanços das tecnologias e do tratamento padrão da IC podem influenciar a custo-efetividade das intervenções pela mudança do custo e longevidade dos dispositivos, mas também do risco basal da população.

Um estudo econômico mais recente, focado no implante de CDI para a subpopulação com fatores de risco adicionais, caracterizado na presença de pelo menos um fator de risco como TVNS, extrassístoles ventriculares frequentes, FEVE < 25%, ou pré-síncope/síncope, mostrou que, nessa população de risco aumentado, o CDI foi custo-efetivo, com custo por QALY bem abaixo dos limiares usualmente propostos.¹⁰²⁰

13.4. Contextualização no Brasil

O reconhecimento da importância das análises de custo-efetividade como ferramenta complementar à eficácia clínica tem crescido nos processos de incorporação de tecnologias para IC nos setores público e privado. No entanto, o Brasil ainda enfrenta lacunas importantes nessa área. A maioria das intervenções com impacto clínico relevante apresenta boa relação custo-benefício, com valores de QALY abaixo dos limiares recomendados, mesmo diante de restrições orçamentárias. Ainda assim, muitas dessas tecnologias contam com apenas uma análise econômica, o que compromete a robustez dos achados e limita sua aplicabilidade a diferentes realidades assistenciais.

Outro desafio é a frequente dependência de dados internacionais para modelagem econômica, especialmente em estudos mais antigos. Essa prática exige cautela, pois diferenças na estrutura dos sistemas de saúde, na epidemiologia local e na adesão às terapias podem comprometer a precisão dos resultados.

Apesar dessas limitações, observa-se um avanço significativo na produção de análises econômicas nacionais, com grupos de pesquisa cada vez mais comprometidos em gerar dados locais detalhados e confiáveis. O fortalecimento dessas iniciativas é essencial para promover decisões mais bem fundamentadas, ampliar o acesso equitativo às intervenções mais custo-efetivas e garantir a sustentabilidade do sistema de saúde, ao mesmo tempo que se busca melhorar os desfechos clínicos dos pacientes com IC (Quadro 13.1).

Quadro 13.1 – Razão de custo-efetividade de terapias no manejo da insuficiência cardíaca na literatura nacional e internacional

Terapia	Custo-efetividade qualitativa	Comentários
IECA	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY ¹⁰⁰⁷	O tratamento com IECA em pacientes com disfunção ventricular esquerda em que INRA não é factível é de alto valor.
BRA	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY ¹⁰⁰⁷	O tratamento com BRA em pacientes com ICFe intolerantes ao IECA e quando INRA não é possível é de alto valor.
Betabloqueadores	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY ¹⁰⁰⁷	Terapia com BB em pacientes com ICFe utilizando carvedilol, succinato de metoprolol, bisoprolol e nebivolol são de alto valor em saúde.
Dapagliflozina	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY ¹⁰¹⁰	Alto valor em saúde no tratamento de pacientes com ICFe.
Digoxina	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY ¹⁰⁰⁷	Alto valor em saúde em pacientes com disfunção ventricular esquerda NYHA II e III com terapia padrão otimizada. Pode ser considerada em pacientes intolerantes ou com contraindicações aos BB.
Hidralazina e nitrato em negros	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY ¹⁰⁰⁷	Em pacientes negros com ICFe, o tratamento com hidralazina e nitrato é uma intervenção com alto valor.

Ferro intravenoso	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY ¹⁰⁰⁷	Pacientes com ICFer e deficiência de ferro independente da presença de anemia, o ferro intravenoso tem alto valor.
Antagonistas dos mineralocorticoides	RCEI entre \$ 10.000 e \$ 50.000/QALY ¹⁰¹⁰	Espironolactona e eplerenona são terapias com valor em saúde intermediário na disfunção ventricular esquerda NYHA II-IV.
Ivabradina (FC > 70 bpm)	RCEI entre \$ 10.000 e \$ 50.000/QALY ¹⁰⁰⁹	Em pacientes com ICFer, FC acima de 70 bpm e com NYHA II-III, a ivabradina é uma terapia com valor em saúde intermediário. Pode ser considerada em pacientes intolerantes ou com contraindicações aos BB.
Sacubitril-valsartana	RCEI entre \$ 10.000 e \$ 50.000/QALY ¹⁰¹²	O tratamento de pacientes com ICFer com INRA tem valor em saúde intermediário nos pacientes sintomáticos com terapia padrão otimizada.
Reabilitação cardíaca	RCEI entre \$ 10.000 e \$ 50.000/QALY ¹⁰¹³	A reabilitação cardíaca possui valor em saúde intermediário no manejo de pacientes estáveis com ICFer
ECMO-VA	RCEI entre \$ 10.000 e \$ 50.000/QALY ¹⁰¹⁵	Apesar de uma análise econômica nacional ter encontrado RCEI razoável para incorporação de ECMO-VA em pacientes com choque cardiogênico refratário, ¹⁰¹⁵ um ensaio clínico randomizado recente ⁶¹³ questiona o seu benefício clínico, o que coloca a ECMO-VA com valor em saúde baixo a intermediário

BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina II; FC: frequência cardíaca; ECMO-VA: oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; QALY: anos de vida ajustados para qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; \$: dólares internacionais.

14. Visão Integrada da Abordagem Terapêutica Estruturada por Estágios de Evolução e Tipos de Intervenção

Este capítulo sintetiza as recomendações mais estratégicas para o manejo clínico e a estruturação dos cuidados na IC crônica. A abordagem proposta visa guiar o profissional de saúde em uma jornada terapêutica organizada por estágios da doença e tipos de intervenção, priorizando as terapias com base em seu impacto prognóstico e clínico.

Para tanto, este material oferece um panorama abrangente do manejo da IC, estruturado pelos estágios da doença,

desde a prevenção nos estágios iniciais (A e B), passando pela complexidade da IC sintomática (Estágio C), abordando seus dois modelos de apresentação fenotípica, a IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) e a IC com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP), até a abordagem da IC avançada (Estágio D).

Apresentamos as diversas modalidades terapêuticas, incluindo o tratamento medicamentoso (fundamental e adicional), as intervenções não farmacológicas e as terapias invasivas orientadas por diretrizes. Nosso objetivo é oferecer uma visão clara e organizada das estratégias que modificam a história natural da IC, sempre com base nas evidências mais bem delineadas e recentes.

DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA Abordagem Terapêutica Estruturada por Estágios da Doença e Tipos de Intervenção					
Tipo de Intervenção	Estágio A Prevenção	Estágio B Pré-IC	Estágio C – IC sintomática		Estágio D IC avançada
			ICFER	ICFEP	
 Medidas não farmacológicas	- Estilo de vida saudável com atividade física regular. - Alimentação equilibrada. - Perda de peso (10–15% em caso de obesidade).	Manutenção do estilo de vida saudável e intervenções desde o estágio A.	- Manejo multidisciplinar. - Reabilitação cardiovascular e exercício físico. - Restrição de sal (< 7 g/dia). - Vacinação (influenza, VSR, Covid-19, pneumocócica).	- Manejo multidisciplinar. - Reabilitação cardiovascular e exercício físico. - Restrição de sal (< 7 g/dia). - Vacinação (influenza, VSR, Covid-19, pneumocócica). - Controle rigoroso de peso e comorbidades.	- Sinais de alerta para IC avançada (mnemônico I NEED HELP). - Encaminhamento precoce para centro especializado em IC avançada. - Cuidado multidisciplinar especializado. - Cuidados paliativos conforme necessidade.
 Medidas farmacológicas	- Controle da hipertensão arterial (PA < 130/80 mmHg). - DM: inibidores de SGLT2, agonista de receptor de GLP1 e co-agonista de receptor de GLP1/GIP. - Dislipidemia: estatinas. - Manejo da cardiotoxicidade (quimioterápicos e EAA).	- IECA/BRA + BB (pós-IAM, FEVE ≤ 50%, CMNI ou Chagas). - ARM (pós-IAM com FEVE ≤ 40% e/ou DM).	Terapia Medicamentosa Fundamental (TMF): - IECA/BRA/ARNI. - BB. - ARM. - iSGLT2. Terapia Medicamentosa Adicional (TMA): - Diuréticos de alça. - Hidralazina + nitrato. - Ivabradina (FC > 70 bpm). - Digoxina. - Ferro IV.	- iSGLT2 (primeira linha). - ARM. - Agonista de receptor de GLP-1 e coagonista de receptor de GLP-1/GIP (obesidade). - Diuréticos de alça. - Manejo de comorbidades. (Nota: IECA, BRA, ARNI e BB não demonstraram benefício robusto e devem ser considerados apenas em situações clínicas específicas, como determinadas comorbidades; BB sem benefício comprovado, com potencial efeito de bradicardia).	- Manutenção da Terapia Medicamentosa Otimizada (TMO) conforme tolerância. - Considerar retirada gradual de fármacos com pouca evidência de benefício ou efeitos adversos (hipotensão, distúrbios eletrolíticos, disfunção renal). - Diuréticos IV (ajuste de doses). - Bloqueio sequencial do néfron.
 Terapia invasiva guiada por diretrizes	(Não aplicável – foco na prevenção primária)	- Tratamento de valvopatia significativa. - Revascularização miocárdica.	Dispositivos elétricos: - CDI (prevenção primária/secundária). - TRC (quando indicado). - Estimulação do sistema de condução (marca-passo de feixe). Procedimentos percutâneos: - M-TEER (reparo mitral). - TAVI (estenose aórtica). - Ablação por cateter (FA). Procedimentos cirúrgicos: - Revascularização cirúrgica. - Cirurgia valvar.	(Sem indicação de terapia invasiva específica; foco no controle de comorbidades)	- Classificação INTERMACS para estratificação clínica. - Transplante cardíaco (definitivo). - Suporte Circulatório Mecânico (SCM) de longa permanência: ponte para transplante ou terapia de destino. - Suporte circulatório mecânico (SCM) de curta permanência: ponte para transplante ou para decisão.

Figura 14.1 – Visão geral da abordagem terapêutica da IC, por estágios de evolução e tipos de intervenção. IC: Insuficiência Cardíaca; ICFER: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida; ICFEP: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; FEVE: Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo; Comorbidades e Condições Clínicas; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM / DM2: Diabetes Mellitus / Diabetes Mellitus Tipo 2; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; CMNI: Cardiomiopatia Não Isquêmica; FA: Fibrilação Atrial; FC: Frequência Cardíaca; EAA: Esteroides Anabólicos Androgênicos (Cardiotoxicidade); VSR: Vírus Sincicial Respiratório; Classes Farmacológicas e Estratégias Terapêuticas; TMF: Terapia Medicamentosa Fundamental; TMA: Terapia Medicamentosa Adicional; TMOD: Terapia Medicamentosa Orientada por Diretrizes; IECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina; BRA: Bloqueador dos Receptores de Angiotensina; INRA: Inibidor do Receptor de Angiotensina e da Neprilissina; BB: Betabloqueador; ARM: Antagonista do Receptor de Mineralocorticoide (esteroidal ou não esteroideal); iSGLT2: Inibidor do Cotransportador Sódio-Glicose Tipo 2; AR-GLP1: Agonista do Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1; IV: Intravenoso / Intravenosa; Intervenções Invasivas, Dispositivos e Avaliação Avançada; CDI: Cardioversor Desfibrilador Implantável; TRC: Terapia de Ressincronização Cardíaca (Biventricular); M-TEER: Reparo Transcateter Borda a Borda da Valva Mitral (Mitral Transcatheter Edge-to-Edge Repair); TAVI: Implante de Prótese Valvar Aórtica Transcateter (Transcatheter Aortic Valve Implantation); DAVE: Dispositivo de Assistência Ventricular Esquerda; SCM: Suporte Circulatório Mecânico; INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Classificação de gravidade para Suporte Circulatório Mecânico); I NEED HELP: Mnemônico/Critério clínico para estratificação de risco e encaminhamento na IC Avançada.

Referências

- Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Normas para a Elaboração de Diretrizes, Recomendações e Posicionamentos. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2024.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, 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: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021;23(3):352-80. doi: 10.1002/ehfj.2115.
- 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.
- Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Diagnosis of Heart Failure, with Modelling of Implications of Different Diagnostic Strategies in Primary Care. Health Technol Assess. 2009;13(32):1-207. doi: 10.3310/hta13320.
- Walsh MN, Kober L, Sliwa K, Adamo M, Agarwal A, Banerjee A, et al. AHA/ACC/ESC/WHF Expert Consensus Document: Second Universal Definition of Heart Failure (2026). Circulation. 2026;154(7):e279-e293. doi: 10.1161/CIR.0000000000001455.

7. Ahmed A. A Propensity Matched Study of New York Heart Association Class and Natural History end Points in Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):549-53. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.065.
8. Blacher M, Zimerman A, Engster PHB, Grespan E, Polanczyk CA, Rover MM, et al. Revisiting Heart Failure Assessment Based on Objective Measures in NYHA Functional Classes I and II. *Heart.* 2021;107(18):1487-92. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317984.
9. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative Reproducibility and Validity of Systems for Assessing Cardiovascular Functional Class: Advantages of a New Specific Activity Scale. *Circulation.* 1981;64(6):1227-34. doi: 10.1161/01.cir.64.6.1227.
10. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown and Company; 1994.
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. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
12. Manca P, Stolfo D, Merlo M, Gregorio C, Cannatà A, Ramani F, et al. Transient versus Persistent Improved Ejection Fraction in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(7):1171-9. doi: 10.1002/ehf.2512.
13. Wu N, Lang X, Zhang Y, Zhao B, Zhang Y. Predictors and Prognostic Factors of Heart Failure with Improved Ejection Fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2024;25(8):280. doi: 10.31083/j.rcm2508280.
14. Hulot JS, Ter Maaten JM, Bayes-Genis A, Halliday BP, Metra M, Moura B, et al. Heart Failure Improvement, Remission, and Recovery: A European Journal of Heart Failure Expert Consensus Document. *Eur J Heart Fail.* 2025;27(10):1807-19. doi: 10.1002/ehf.3732.
15. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inerra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and Additive Prognostic Value of Right Ventricular Systolic Function and Pulmonary Artery Pressure in Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):183-8. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01102-5.
16. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right Ventricular Failure. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1111-25. doi: 10.1056/NEJMra2207410.
17. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(15):1444-88. doi: 10.1016/j.jacc.2023.12.024.
18. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):115-373. doi: 10.36660/abc.20211012.
19. Liu Z, Li Z, Li X, Yan Y, Liu J, Wang J, et al. Global Trends in Heart Failure from 1990 to 2019: An Age-Period-Cohort Analysis from the Global Burden of Disease Study. *ESC Heart Fail.* 2024;11(5):3264-78. doi: 10.1002/ehf2.14915.
20. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(11):1051-60. doi: 10.1016/j.rec.2016.04.054.
21. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results [Internet]. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation; 2019 [cited Jun 19]. Available from: <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>.
22. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, Heukelbach J. Prevalence of Chagas Disease in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Trop.* 2014;130:167-74. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.10.002.
23. Albuquerque DC, Silva PGMB, Lopes RD, Hoffmann-Filho CR, Nogueira PR, Reis H, et al. In-Hospital Management and Long-Term Clinical Outcomes and Adherence in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: Primary Results of the First Brazilian Registry of Heart Failure (BREATHE). *J Card Fail.* 2024;30(5):639-50. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.08.014.
24. Lv M, Jiang S, Liao D, Lin Z, Chen H, Zhang J. Global Burden of Rheumatic Heart Disease and Its Association with Socioeconomic Development Status, 1990-2019. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(10):1425-34. doi: 10.1093/eurjpc/zwac044.
25. Freitas DCA, Costa LMPR, Nadruz W Jr, Marcondes-Braga FG, Vieira JL, Bernardez-Pereira S, et al. Rosa dos Ventos Multicenter Cohort Study of Patients with Reduced or Mildly Reduced Ejection Fraction Heart Failure in Brazil: Rationale and Design. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(10):e20240120. doi: 10.36660/abc.20240120.
26. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin.* 2017;13(3):417-26. doi: 10.1016/j.hfc.2017.02.001.
27. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex Differences in Heart Failure. *Eur Heart J.* 2019;40(47):3859-68c. doi: 10.1093/eurheartj/ehz835.
28. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-Term Survival Outcomes in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1597-605. doi: 10.2337/dc17-0697.
29. Zymliński R, Sokolski M, Biegus J, Siwołowski P, Nawrocka-Millward S, Sokolska JM, et al. Multi-Organ Dysfunction/Injury on Admission Identifies Acute Heart Failure Patients at High Risk of Poor Outcome. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):744-50. doi: 10.1002/ehf.1378.
30. Hamo CE, DeJong C, Hartshorne-Evans N, Lund LH, Shah SJ, Solomon S, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):55. doi: 10.1038/s41572-024-00540-y.
31. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients with Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(5):510-8. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1325.
32. Ghilencea LN, Bejan GC, Zamfirescu MB, Stănescu AMA, Matei LL, Manea LM, et al. B-Type Natriuretic Peptide at Admission Is a Predictor of All-Cause Mortality at One Year after the First Acute Episode of New-Onset Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Pers Med.* 2022;12(6):890. doi: 10.3390/jpm12060890.
33. Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, Most P, Tanner J, Lindel K, et al. Long-Term Survival of Cancer Patients Compared to Heart Failure and Stroke: A Systematic Review. *BMC Cancer.* 2010;10:105. doi: 10.1186/1471-2407-10-105.
34. Tromp J, Teng TK. Regional Differences in the Epidemiology of Heart Failure. *Korean Circ J.* 2024;54(10):591-602. doi: 10.4070/kcj.2024.0199.
35. Ajayi AA, Sofowora GG, Ladipo GO. Explaining Heart Failure Hyper-Mortality in Sub Saharan Africa: Global Genomic and Environmental Contribution Review. *J Natl Med Assoc.* 2020;112(2):141-57. doi: 10.1016/j.jnma.2020.02.003.
36. Joseph P, Roy A, Lonn E, Störk S, Floras J, Mielniczuk L, et al. Global Variations in Heart Failure Etiology, Management, and Outcomes. *JAMA.* 2023;329(19):1650-61. doi: 10.1001/jama.2023.5942.
37. Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, Costa C, Oliveira AG, et al. The Value of the Electrocardiogram and Chest X-Ray for Confirming or Refuting a Suspected Diagnosis of Heart Failure in the Community. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(6):807-12. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.09.004.
38. Khan NK, Goode KM, Cleland JG, Rigby AS, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Prevalence of ECG Abnormalities in an International Survey of Patients with Suspected or Confirmed Heart Failure at Death or Discharge. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(5):491-501. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.11.003.
39. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, et al. Natriuretic Peptides: Role in the Diagnosis and Management of Heart Failure: A Scientific Statement from the Heart Failure Association of the

- European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(5):616-31. doi: 10.1002/ehfj.2848.
40. Omar AM, Bansal M, Sengupta PP. Advances in Echocardiographic Imaging in Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circ Res.* 2016;119(2):357-74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309128.
41. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
42. Şahan E, Şahan S, Karamanlioğlu M, Gul M, Tufekcioglu O. The MOGE(S) Classification: A TNM-Like Classification for Cardiomyopathies. *Herz.* 2016;41(6):503-6. doi: 10.1007/s00059-015-4394-0.
43. Simões MV, Fernandes F, Marcondes-Braga FG, Scheinberg P, Correia EB, Rohde LEP, et al. Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(3):561-98. doi: 10.36660/abc.20210718.
44. Smit DL, Bond P, Ronde W. Health Effects of Androgen Abuse: A Review of the HAARLEM Study. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022;29(6):560-5. doi: 10.1097/MED.0000000000000759.
45. Abdullah R, Bjørnebekk A, Hauger LE, Hullstein IR, Edvardsen T, Haugaa KH, et al. Severe Biventricular Cardiomyopathy in Both Current and Former Long-Term Users of Anabolic-Androgenic Steroids. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(5):599-608. doi: 10.1093/eurjpc/zwad362.
46. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
47. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a Revised Definition of Dilated Cardiomyopathy, Hypokinetic Non-Dilated Cardiomyopathy, and Its Implications for Clinical Practice: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1850-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
48. Faber JW, D'Silva A, Christoffels VM, Jensen B. Lack of Morphometric Evidence for Ventricular Compaction in Humans. *J Cardiol.* 2021;78(5):397-405. doi: 10.1016/j.jcc.2021.03.006.
49. Aimo A, Milandri A, Barison A, Pezzato A, Morfino P, Vergaro G, et al. Electrocardiographic Abnormalities in Patients with Cardiomyopathies. *Heart Fail Rev.* 2024;29(1):151-64. doi: 10.1007/s10741-023-10358-7.
50. Smiseth OA, Rider O, Cvijic M, Valkovic L, Remme EW, Voigt JU. Myocardial Strain Imaging: Theory, Current Practice, and the Future. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2025;18(3):340-81. doi: 10.1016/j.jcmg.2024.07.011.
51. Gotuzzo I, Slart RHJA, Gimelli A, Ashri N, Anagnostopoulos C, Bucerius J, et al. Nuclear Medicine Practice for the Assessment of Cardiac Sarcoidosis and Amyloidosis. A Survey Endorsed by the EANM and EACVI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51(7):1809-15. doi: 10.1007/s00259-024-06727-5.
52. Hosadurg N, Lozano PR, Patel AR, Kramer CM. Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation and Management of Nonischemic Cardiomyopathies. *JACC Heart Fail.* 2025;13(9):102525. doi: 10.1016/j.jchf.2025.102525.
53. Fernandes F, Simões MV, Correia EB, Marcondes-Braga FG, Coelho-Filho OR, Mesquita CT, et al. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy - 2024. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(7):e202400415. doi: 10.36660/abc.20240415.
54. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Europace.* 2022;24(8):1307-67. doi: 10.1093/europace/euac030.
55. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-Up in Cardiomyopathies: Bridging the Gap between Clinical Phenotypes and Final Diagnosis. A Position Statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1448-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehs397.
56. Grondin S, Neveu B, Soltani I, Alaoui AA, Messina A, Gaumond L, et al. Clinical Effect of Genetic Testing in Inherited Cardiovascular Diseases: A 14-Year Retrospective Study. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(10):988-99. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.025.
57. Hathaway J, Heliö K, Saarinen I, Tallila J, Seppälä EH, Tuupanen S, et al. Diagnostic Yield of Genetic Testing in a Heterogeneous Cohort of 1376 HCM Patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):126. doi: 10.1186/s12872-021-01927-5.
58. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, Oldenburg RA, Frohn-Mulder IME, van Slegtenhorst MA, et al. Outcomes of Contemporary Family Screening in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(4):e001896. doi: 10.1161/CIRCGEN.117.001896.
59. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, Kruisellbrink TM, Ommen SR, Ackerman MJ. Characterization of a Phenotype-Based Genetic Test Prediction Score for Unrelated Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(6):727-37. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.01.025.
60. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Royuela A, Verdonschot JAJ, Dal Ferro M, Espinosa MA, et al. Clinical Risk Score to Predict Pathogenic Genotypes in Patients with Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(12):1115-26. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.040.
61. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface Electrocardiogram to Predict Outcome in Candidates for Cardiac Resynchronization Therapy: A Sub-Analysis of the CARE-HF Trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(7):699-705. doi: 10.1093/eurjhf/hfp074.
62. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of History, Physical Examination, Electrocardiogram, and Chest Radiograph for Differentiating Normal from Decreased Systolic Function in Patients with Heart Failure. *Am J Med.* 2002;112(6):437-45. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01048-3.
63. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2023;329(10):827-38. doi: 10.1001/jama.2023.2020.
64. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PC, Mogelvang R, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3):e005521. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.
65. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic Implications of Global LV Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Global Longitudinal Strain and Ejection Fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673-80. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
66. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-306. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
67. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized Image Interpretation and Post-Processing in Cardiovascular Magnetic Resonance - 2020 Update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22(1):19. doi: 10.1186/s12968-020-00610-6.
68. Newton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of Myocardial Fibrosis with Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):891-903. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.013.
69. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
70. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The Use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1445-53. doi: 10.1056/NEJM200011163432003.

71. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, Abdullah SM, Francis SA, Blankstein R, et al. Stress Myocardial Perfusion Imaging by CMR Provides Strong Prognostic Value to Cardiac Events Regardless of Patient's Sex. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(8):850-61. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.04.015.
72. Shah RV, Heydari B, Coelho-Filho O, Abbasi SA, Feng JH, Neilan TG, et al. Vasodilator Stress Perfusion CMR Imaging is Feasible and Prognostic in Obese Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):462-72. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.011.
73. Shah RV, Heydari B, Coelho-Filho O, Murthy VL, Abbasi S, Feng JH, et al. Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging Provides Effective Cardiac Risk Reclassification in Patients with Known or Suspected Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2013;128(6):605-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001430.
74. Coelho-Filho OR, Jerosch-Herold M. Stress-Only CMR Perfusion: Ready for Clinical Application? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023;16(12):e016147. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.123.016147.
75. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):186-93. doi: 10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D.
76. Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, Roughton M, Pennell DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance and Prognosis in Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10(1):54. doi: 10.1186/1532-429X-10-54.
77. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, Noronha SV, et al. On T2* Magnetic Resonance and Cardiac Iron. *Circulation*. 2011;123(14):1519-28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007641.
78. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical Recommendations for Cardiovascular Magnetic Resonance Mapping of T1, T2, T2* and Extracellular Volume: A Consensus Statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75. doi: 10.1186/s12968-017-0389-8.
79. Eichhorn C, Greulich S, Bucciarelli-Ducci C, Sznitman R, Kwong RY, Gräni C. Multiparametric Cardiovascular Magnetic Resonance Approach in Diagnosing, Monitoring, and Prognostication of Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(7):1325-38. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.11.017.
80. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, et al. Myocardial Edema, Myocyte Injury, and Disease Severity in Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):e010171. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010171.
81. Petersen SE, Jensen B, Aung N, Friedrich MG, McMahon CJ, Mohiddin SA, et al. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle: JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Paper. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(3):408-25. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.12.026.
82. Rochitte CE, Nacif MS, Oliveira AC Jr, Siqueira-Batista R, Marchiori E, Uellendahl M, et al. Cardiac Magnetic Resonance in Chagas' Disease. *Artif Organs*. 2007;31(4):259-67. doi: 10.1111/j.1525-1594.2007.00373.x.
83. Gemme CN, Silva TQAC, Martins LC, Silva LM, Paim LR, Sposito A, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Cardiomyocyte Diameter are Associated with Heart Failure Symptoms in Chagas Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:880151. doi: 10.3389/fcvm.2022.880151.
84. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, Weltin V, McVeigh D, Ipek EG, et al. Safety of Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cardiac Devices. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2555-64. doi: 10.1056/NEJMoa1604267.
85. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):223-30. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.5284.
86. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, et al. Prognostic Value of Stress Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography: Results from a Multicenter Observational Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):176-84. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.043.
87. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
88. Mhlana J, Derenoncourt P, Haq A, Bhandiwad A, Laforest R, Siegel BA, et al. 18F-FDG PET in Myocardial Viability Assessment: A Practical and Time-Efficient Protocol. *J Nucl Med*. 2022;63(4):602-8. doi: 10.2967/jnumed.121.262432.
89. Baldetti L, Busnardo E, Pazzanese V, Ricchetti G, Barone G, Sacchi S, et al. Myocardial Viability Assessment during Impella Support with 18-Fluorodesoxyglucose PET Imaging. *ESC Heart Fail*. 2025;12(1):683-7. doi: 10.1002/ehf2.15053.
90. Vita T, Okada DR, Veillet-Chowdhury M, Bravo PE, Mullins E, Hulten E, et al. Complementary Value of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Cardiac Sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):e007030. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007030.
91. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac Positron Emission Tomography Enhances Prognostic Assessments of Patients with Suspected Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):329-36. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.022.
92. Lehtonen J, Uusitalo V, Pöyhönen P, Mäyränpää MI, Kupari M. Cardiac Sarcoidosis: Phenotypes, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Eur Heart J*. 2023;44(17):1495-510. doi: 10.1093/eurheartj/ehad067.
93. Maurovich-Horvat P, Bosserdt M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, Donnelly P, et al. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med*. 2022;386(17):1591-602. doi: 10.1056/NEJMoa2200963.
94. Serruys PW, Hara H, Garg S, Kawashima H, Nørgaard BL, Dweck MR, et al. Coronary Computed Tomographic Angiography for Complete Assessment of Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(7):713-36. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.019.
95. Aziz W, Claridge S, Ntalis I, Gould J, Vecchi A, Razeghi O, et al. Emerging Role of Cardiac Computed Tomography in Heart Failure. *ESC Heart Fail*. 2019;6(5):909-20. doi: 10.1002/ehf2.12479.
96. Ren X, Liu K, Zhang H, Meng Y, Li H, Sun X, et al. Coronary Evaluation Before Heart Valvular Surgery by Using Coronary Computed Tomographic Angiography versus Invasive Coronary Angiography. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(15):e019531. doi: 10.1161/JAHA.120.019531.
97. Opolski MP, Staruch AD, Jakubczyk M, Min JK, Gransar H, Staruch M, et al. CT Angiography for the Detection of Coronary Artery Stenoses in Patients Referred for Cardiac Valve Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):1059-70. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.028.
98. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Leiro MGC, Boer RA, et al. Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Clinical Stratification in Heart Failure. A Position Paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):3-15. doi: 10.1002/ehfj.979.
99. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Systolic Heart Failure in 2014: The Evolving Prognostic Role: A Position Paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):929-41. doi: 10.1002/ehfj.156.
100. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, Carbone S, Canada JM, Kirkman DL, et al. Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2209-25. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.072.
101. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, Doros G, Hollander JE, Levy PD, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(11):1191-200. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.021.

102. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FR; REFER investigators; Barton P, et al. Primary Care REFerral for Echocardiogram (REFER) in Heart Failure: A Diagnostic Accuracy Study. *Br J Gen Pract.* 2017;67(655):e94-e102. doi: 10.3399/bjgp16X688393.
103. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425-36. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.931.
104. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, Gaggin HK, Mukai R, Szymonifka J, et al. Effect of Natriuretic Peptide on Various Natriuretic Peptide Assays. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(11):1273-84. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.063.
105. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(8):713-20. doi: 10.1001/jama.2017.10565.
106. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, et al. Practical Algorithms for Early Diagnosis of Heart Failure and Heart Stress Using NT-proBNP: A Clinical Consensus Statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(11):1891-8. doi: 10.1002/ehf.3036.
107. Yan I, Börschel CS, Neumann JT, Sprünker NA, Makarova N, Kontto J, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels and Prediction of Heart Failure: Results from the BiomarCaRE Consortium. *JACC Heart Fail.* 2020;8(5):401-11. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.008.
108. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, et al. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients with Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):260-8. doi: 10.1016/j.jchf.2013.12.004.
109. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(2):145-52. doi: 10.5935/abc.20150151.
110. Ávila DX, Candia AMD, Moreira GR, Scaramussa VD, Lopes RD, Villacorta H. Growth Differentiation Factor-15 and Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure. *J Card Fail.* 2024;30(5):734-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2024.02.026.
111. Savarese G, Schiattarella GG, Lindberg F, Anker MS, Bayes-Genis A, Böck M, et al. Heart Failure and Obesity: Translational Approaches and Therapeutic Perspectives. A Scientific Statement of the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2025;27(7):1273-93. doi: 10.1002/ehf.3676.
112. Køber L, Adamo M, Ruwald AC, Tomasoni D, Anderson LJ, Andersson C, et al. 2026 ESC Guidelines for the Management of Heart Failure. *Eur Heart J.* 2026;ehag100. doi: 10.1093/eurheartj/ehag100.
113. Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Oliveira GMM, Correia LCL, Ramos AN 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.
114. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension.* 2022;79(9):1899-911. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964.
115. Khan MS, Vaduganathan M. What Makes Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors Stand out in Heart Failure? *Curr Diab Rep.* 2020;20(11):63. doi: 10.1007/s11892-020-01347-3.
116. Martins CNG, Bau AA, Silva LM, Coelho OR Filho. Possible Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2021;1(1):33-4. doi: 10.36660/abchf.20210007.
117. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
118. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
119. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.
120. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77. doi: 10.1056/NEJM199209033271001.
121. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-Up Study of Patients Randomly Allocated Ramipril or Placebo for Heart Failure after Acute Myocardial Infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet.* 1997;349(9064):1493-7. doi: 10.1016/s0140-6736(97)04442-5.
122. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of Losartan Compared with Captopril on Mortality in Patients with Symptomatic Heart Failure: Randomised Trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355(9215):1582-7. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02213-3.
123. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-Ventricular Systolic Function Intolerant to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: The CHARM-Alternative Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
124. Momoniat T, Ilyas D, Bhandari S. ACE Inhibitors and ARBs: Managing Potassium and Renal Function. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(9):601-7. doi: 10.3949/ccjm.86a.18024.
125. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A Randomised Trial. *Lancet.* 1999;353(9146):9-13.
126. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-7.
127. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
128. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of Carvedilol and Metoprolol on Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2003;362(9377):7-13. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13800-7.
129. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized Trial to Determine the Effect of Nebivolol on Mortality and Cardiovascular Hospital Admission in Elderly Patients with Heart Failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115.
130. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-Blockers in Congestive Heart Failure. A Bayesian Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 2001;134(7):550-60. doi: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00008.
131. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, Callas PW, Juraschek SP, Dougherty GB, et al. Association of β -Blocker Use with Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality among Patients with Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1916598. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16598.
132. Leite M, Sampaio F, Saraiva FA, Diaz SO, Barros AS, Fontes-Carvalho R. The Impact of Heart Failure Therapy in Patients with Mildly Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):1822-34. doi: 10.1002/ehf2.14284.
133. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-Blockers for Heart Failure with Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fraction: An Individual Patient-Level Analysis of

- Double-Blind Randomized Trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehx564.
134. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Spironolactone in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
135. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondésert B, et al. Decreased Mortality with Beta-Blockers in Patients with Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail*. 2017;5(2):99-106. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.015.
136. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
137. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
138. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475-85. doi: 10.1056/NEJMoa2407107.
139. Docherty KF, Henderson AD, Jhund PS, Claggett BL, Desai AS, Mueller K, et al. Efficacy and Safety of Finerenone Across the Ejection Fraction Spectrum in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the FINEARTS-HF Trial. *Circulation*. 2025;151(1):45-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072011.
140. 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.
141. Zafeiropoulos S, Farmakis IT, Milioglou I, Doundoulakis I, Gorodeski EZ, Konstantinides SV, et al. Pharmacological Treatments in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2024;12(4):616-27. doi: 10.1016/j.jchf.2023.07.014.
142. Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, Miao ZM, Kulac IJ, Ward JH, et al. Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Pre-Specified Participant-Level Pooled Analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. *Eur Heart J*. 2023;44(31):2982-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehad344.
143. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
144. Senni M, Wachter R, Witte KK, Straburzynska-Migaj E, Belohlavek J, Fonseca C, et al. Initiation of Sacubitril/Valsartan Shortly after Hospitalisation for Acutely Decompensated Heart Failure in Patients with Newly Diagnosed (de novo) Heart Failure: A Subgroup Analysis of the TRANSITION Study. *Eur J Heart Fail*. 2020 Feb;22(2):303-12. doi: 10.1002/ehfj.1670.
145. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment with Cardiac Structure and Function in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1085-95. doi: 10.1001/jama.2019.12821.
146. 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.
147. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
148. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: A Multinational Randomized Trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1.
149. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
150. Pitt B, Bhatt DL, Szarek M, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Effect of Sotagliflozin on Early Mortality and Heart Failure-Related Events: A Post Hoc Analysis of SOLOIST-WHF. *JACC Heart Fail*. 2023;11(8 Pt 1):879-89. doi: 10.1016/j.jchf.2023.05.026.
151. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
152. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Comprehensive Meta-Analysis of Five Randomised Controlled Trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
153. Butler J, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Davies MJ, Kitzman DW, Petrie MC, et al. Semaglutide in Patients with Obesity and Heart Failure Across Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(22):2087-96. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.811.
154. Batchelor RJ, Nan Tie E, Romero L, Hopper I, Kaye DM. Meta-Analysis on Drug and Device Therapy of New York Heart Association Functional Class IV Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2023;188:52-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.11.001.
155. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa2030186.
156. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022;102(S5):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
157. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo JA Neto, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simões MV, et al. Short-Term Diuretic Withdrawal in Stable Outpatients with Mild Heart Failure and no Fluid Retention Receiving Optimal Therapy: A Double-Blind, Multicentre, Randomized Trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3605-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehz554.
158. Abbo AR, Gruber A, Volis I, Aronson D, Girerd N, Kristensen SL, et al. Diuresis Efficacy in Ambulatory Congested Heart Failure Patients: Inpatient Comparison of 3 Diuretic Regimens (DEA-HF). *JACC Heart Fail*. 2024;12(8):1396-405. doi: 10.1016/j.jchf.2024.04.014.
159. Bessa R, Martins OC, Mamede I, Franchini AEO, Santos MCF. Efficacy and Safety of Combining a Thiazide Diuretic with a Loop Diuretic in Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2025;59:101739. doi: 10.1016/j.ijcha.2025.101739.
160. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-75. doi: 10.1056/NEJMoa010713.
161. Arnold SV, Silverman DN, Gosch K, Nassif ME, Infeld M, Litwin S, et al. Beta-Blocker Use and Heart Failure Outcomes in Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2023;11(8):893-900. doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.017.
162. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of High-Dose versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure (HEAAL Study): A Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet*. 2009;374(9704):1840-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9.
163. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and Outcomes in Chronic Heart Failure (SHIFT): A Randomised Placebo-Controlled Study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.

164. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Heart Rate as a Risk Factor in Chronic Heart Failure (SHIFT): The Association between Heart Rate and Outcomes in a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2010;376(9744):886-94. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61259-7.
165. Hartmann C, Bosch NL, Miguita LA, Tierie E, Zytinski L, Baena CP. The Effect of Ivabradine Therapy on Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1443-53. doi: 10.1007/s11096-018-0715-8.
166. Narayanan MA, Reddy YN, Baskaran J, Deshmukh A, Benditt DG, Raveendran G. Ivabradine in the Treatment of Systolic Heart Failure - A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Cardiol*. 2017;9(2):182-90. doi: 10.4330/wjc.v9.i2.182.
167. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Gheorghiade M, Quyyumi A, Yancy C, et al. Hydralazine and Isosorbide Dinitrate in Heart Failure: Historical Perspective, Mechanisms, and Future Directions. *Circulation*. 2011;123(21):2414-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012781.
168. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52. doi: 10.1056/NEJM198606123142404.
169. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A Comparison of Enalapril with Hydralazine-Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-10. doi: 10.1056/NEJM199108013250502.
170. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934.
171. LaPenna KB, Li Z, Doiron JE, Sharp TE 3rd, Xia H, Moles K, et al. Combination Sodium Nitrite and Hydralazine Therapy Attenuates Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Severity in a "2-Hit" Murine Model. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(4):e028480. doi: 10.1161/JAHA.122.028480.
172. Patel N, Ju C, Macon C, Thadani U, Schulte PJ, Hernandez AF, et al. Temporal Trends of Digoxin Use in Patients Hospitalized with Heart Failure: Analysis from the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *JACC Heart Fail*. 2016;4(5):348-56. doi: 10.1016/j.jchf.2015.12.003.
173. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
174. Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J, Berliner D, Rieth A, Maier LS, et al. Digoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2025;393(12):1155-65. doi: 10.1056/NEJMoa2415471.
175. van Veldhuisen DJ, Rienstra M, Mosterd A, Alings M, Voors AA, Damman K, et al. Low-Dose Digoxin in Patients with Heart Failure with Reduced or Mildly Reduced Ejection Fraction: A Randomized Controlled Trial. *Nat Med*. 2026. doi: 10.1038/s41591-026-04406-6.
176. Damman K, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Rienstra M, Mosterd A, Voors AA, et al. Efficacy and Safety of Digitalis Glycosides in Heart Failure: A Meta-Analysis. *JAMA*. 2026;335(23):2029-37. doi: 10.1001/jama.2026.7886.
177. van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Voordes GHD, Tijssen J, Alings M, Bouvy ML, et al. Blinded Withdrawal of Randomized Treatment with Low-Dose Digoxin or Placebo in Patients with Heart Failure: The DECISION trial. *Eur Heart J*. 2026;ehag385. doi: 10.1093/eurheartj/ehag385.
178. Belfort DSP, Bocchi EA, Cafezeiro CRF, Wanderley MRB Jr, Salemi VMC, Rocon C, et al. Carvedilol as Single Therapy for Heart Failure with Improved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial (CATHEDRAL-HF). *JACC Heart Fail*. 2025;13(6):1041-4. doi: 10.1016/j.jchf.2025.02.022.
179. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients with Recovered Dilated Cardiomyopathy (TRED-HF): An Open-Label, Pilot, Randomised Trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.
180. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
181. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
182. Butler J, McMullan CJ, Anstrom KJ, Barash I, Bonaca MP, Borentain M, et al. Vericiguat in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTOR): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2025;406(10510):1341-50. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01665-4.
183. Zannad F, O'Connor CM, Butler J, McMullan CJ, Anstrom KJ, Barash I, et al. Vericiguat for Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Across the Risk Spectrum: An Individual Participant Data Analysis of the VICTORIA and VICTOR Trials. *Lancet*. 2025;406(10510):1351-62. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01682-4.
184. Veltmann C, Duncker D, Doering M, Gummadi S, Robertson M, Wittlinger T, et al. Therapy Duration and Improvement of ventricular Function in de Novo Heart Failure: The Heart Failure Optimization Study. *Eur Heart J*. 2024;45(30):2771-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehae334.
185. Furquim SR, Bocchi EA, Lira MTSS, Wanderley MRB Jr, de Marchi DC, Maciel PC, et al. Predictors of Sustained Reverse Remodelling in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *ESC Heart Fail*. 2025;12(3):2190-9. doi: 10.1002/ehf2.15241.
186. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, Espinosa MÁ, Navarro M, Gallego-Delgado M, et al. Association of Genetic Variants with Outcomes in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(17):1682-99. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.039.
187. Hazebroek MR, Moors S, Dennert R, van den Wijngaard A, Krapels I, Hoos M, et al. Prognostic Relevance of Gene-Environment Interactions in Patients with Dilated Cardiomyopathy: Applying the MOGE(S) Classification. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1313-23. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.023.
188. de Groote P, Ferton M, Pentiah AD, Goéminne C, Lamblin N, Bateurs C. Long-Term Functional and Clinical Follow-Up of Patients with Heart Failure with Recovered Left Ventricular Ejection Fraction after β -Blocker Therapy. *Circ Heart Fail*. 2014;7(3):434-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000813.
189. Janwanishstaporn S, Cho JY, Feng S, Brann A, Seo JS, Narezkina A, et al. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Patients with Heart Failure with Improved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022;10(1):27-37. doi: 10.1016/j.jchf.2021.08.007.
190. Mandawat A, Chatranukulchai P, Mandawat A, Blood AJ, Ambati S, Hayes B, et al. Progression of Myocardial Fibrosis in Nonischemic DCM and Association with Mortality and Heart Failure Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(7):1338-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.11.006.
191. Yang CD, Quan JW, Tay GP, Feng S, Yuan H, Amuti A, et al. Epicardial Adipose Tissue Volume and Density are Associated with Heart Failure with Improved Ejection Fraction. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):283. doi: 10.1186/s12933-024-02376-y.
192. Sannino A, Smith RL 2nd, Schiattarella GG, Trimarco B, Esposito G, Grayburn PA. Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients with Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1130-9. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2976.
193. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
194. Anker SD, Friede T, van Bardeleben RS, Butler J, Khan MS, Diek M, et al. Transcatheter Valve Repair in Heart Failure with Moderate to Severe Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2024;391(19):1799-809. doi: 10.1056/NEJMoa2314328.

195. Anker MS, Porthun J, Bonnet G, Schulze PC, Rassaf T, Landmesser U. Percutaneous Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure: A Meta-Analysis of 3 Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(24):2364-8. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.026.
196. Ponikowski P, Friede T, von Bardeleben RS, Butler J, Khan MS, Diek M, et al. Hospitalization of Symptomatic Patients with Heart Failure and Moderate to Severe Functional Mitral Regurgitation Treated with MitraClip: Insights from RESHAPE-HF2. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(24):2347-63. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.027.
197. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation: Outcomes at 2 Years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1619-27. doi: 10.1002/ehfj.1616.
198. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med*. 2023;388(20):1833-42. doi: 10.1056/NEJMoa2300525.
199. Wild MG, Stolz L, Rosch S, Rudolph F, Goebel B, Köll B, et al. Transcatheter Valve Repair for Tricuspid Regurgitation: 1-Year Results from a Large European Real-World Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(3):220-31. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.068.
200. Tang GHL, Hahn RT, Whisenant BK, Hamid N, Naik H, Makkar RR, et al. Tricuspid Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation: 1-Year Outcomes from the TRILUMINATE Randomized Cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(3):235-46. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.086.
201. Hahn RT, Makkar R, Thourani VH, Makar M, Sharma RP, Haefele C, et al. Transcatheter Valve Replacement in Severe Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med*. 2025;392(2):115-26. doi: 10.1056/NEJMoa2401918.
202. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38. doi: 10.1056/NEJMoa0906431.
203. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53. doi: 10.1056/NEJMoa013168.
204. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49. doi: 10.1056/NEJMoa050496.
205. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50. doi: 10.1056/NEJMoa032423.
206. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-95. doi: 10.1056/NEJMoa1009540.
207. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1694-701. doi: 10.1056/NEJMoa1401426.
208. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-da-Silva L, Rohde LE. Mortality Reduction of Cardiac Resynchronization and Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Heart Failure: An Updated Meta-Analysis. Does Recent Evidence Change the Standard of Care? *J Card Fail*. 2011;17(10):860-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.06.372.
209. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome: The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2366-73. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.065.
210. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898.
211. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, et al. Impact of QRS Morphology and Duration on Outcomes after Cardiac Resynchronization Therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1190-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000380.
212. Cunningham C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, et al. Cardiac Resynchronization Therapy is Not Associated with a Reduction in Mortality or Heart Failure Hospitalisation in Patients with Non-Left Bundle Branch Block QRS Morphology: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart*. 2015;101(18):1456-62. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306811.
213. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Permanent Atrial Fibrillation: Results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):566-70. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968867.
214. Yin J, Hu H, Wang Y, Xue M, Li X, Cheng W, et al. Effects of Atrioventricular Nodal Ablation on Permanent Atrial Fibrillation Patients with Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol*. 2014;37(11):707-15. doi: 10.1002/clc.22312.
215. Merkely B, Hatala R, Wranicz JK, Duray G, Földesi C, Som Z, et al. Upgrade of Right Ventricular Pacing to Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure: A Randomized Trial. *Eur Heart J*. 2023;44(40):4259-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehad591.
216. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlich G. Biventricular versus Conventional Right Ventricular Stimulation for Patients with Standard Pacing Indication and Left Ventricular Dysfunction: The Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1927-37. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.056.
217. Martinelli M Filho, Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'avila A, et al. Conventional versus Biventricular Pacing in Heart Failure and Bradyarrhythmia: the COMBAT Study. *J Card Fail*. 2010;16(4):293-300. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.008.
218. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93. doi: 10.1056/NEJMoa1210356.
219. Jastrzebski M, Kielbasa G, Cano O, Curila K, Heckman L, De Pooter J, et al. Left Bundle Branch Area Pacing Outcomes: The Multicentre European MELOS Study. *Eur Heart J*. 2022;43(40):4161-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehac445.
220. Vijayaraman P, Sharma PS, Cano Ó, Ponnusamy SS, Herweg B, Zanon F, et al. Comparison of Left Bundle Branch Area Pacing and Biventricular Pacing in Candidates for Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(3):228-41. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.006.
221. Forno ARJD, Ternes CMP, Rech JVT, Nascimento HG, Lewandowski A, Damasceno G, et al. Left Bundle Branch Pacing of His-Purkinje Conduction System: Initial Experience. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(2):505-16. doi: 10.36660/abc.20201085.
222. Felix IF, Collini M, Fonseca R, Guida C, Armaganjian L, Healey JS, et al. Conduction System Pacing versus Biventricular Pacing in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Rhythm*. 2024;21(6):881-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.02.035.
223. Zimerman A, Dal Forno A, Rohde LE, Ternes CM, Alves FD, Damiani LP, et al. Conduction System vs Biventricular Pacing in Heart Failure: The PhysioSync-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2026;11(4):360-8. doi: 10.1001/jamacardio.2026.0101.
224. Tschöpe C, Kherad B, Klein O, Lipp A, Blaschke F, Gutterman D, et al. Cardiac Contractility Modulation: Mechanisms of Action in Heart Failure with

- Reduced Ejection Fraction and Beyond. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(1):14-22. doi: 10.1002/ehf.1349.
225. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. *Am Heart J.* 2018;6(10):874-83. doi: 10.1016/j.jchf.2018.04.010.
 226. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, et al. A Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. *Am Heart J.* 2011;161(2):329-37.e1-2. doi: 10.1016/j.ahj.2010.10.025.
 227. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1576-83. doi: 10.1056/NEJM199711273372202.
 228. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation.* 2000;101(11):1297-302. doi: 10.1161/01.cir.101.11.1297.
 229. Siebels J, Cappato R, Ruppel R, Schneider MA, Kuck KH. ICD versus Drugs in Cardiac Arrest Survivors: Preliminary Results of the Cardiac Arrest Study Hamburg. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16(3 Pt 2):552-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.1993.tb01624.x.
 230. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-Analysis of the Implantable Cardioverter Defibrillator Secondary Prevention Trials. AVID, CASH and CIDS Studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator Study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2071-8. doi: 10.1053/ehj.2000.2476.
 231. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40. doi: 10.1056/NEJM199612263352601.
 232. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A Randomized Study of the Prevention of Sudden Death in Patients with Coronary Artery Disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1882-90. doi: 10.1056/NEJM199912163412503.
 233. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83. doi: 10.1056/NEJMoa013474.
 234. Bigger JT Jr. Prophylactic Use of Implanted Cardiac Defibrillators in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias after Coronary-Artery Bypass Graft Surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1569-75. doi: 10.1056/NEJM199711273372201.
 235. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter-Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2481-8. doi: 10.1056/NEJMoa041489.
 236. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator Implantation Early after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(15):1427-36. doi: 10.1056/NEJMoa0901889.
 237. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399.
 238. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-30. doi: 10.1056/NEJMoa1608029.
 239. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2017;5(1):28-38. doi: 10.1016/j.jchf.2016.09.017.
 240. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, Nucifora G, Claver E, Frutos F, et al. Improved Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(23):2890-905. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.030.
 241. Pimentel M, Zimerman A, Chemello D, Giaretta V, Andrades M, Silvello D, et al. Predictors of Serious Arrhythmic Events in Patients with Nonischemic Heart Failure. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;48(2):131-9. doi: 10.1007/s10840-016-0213-7.
 242. Rohde LE, Vaduganathan M, Claggett BL, Polanczyk CA, Dorbala P, Packer M, et al. Dynamic Changes in Cardiovascular and Systemic Parameters Prior to Sudden Cardiac Death in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A PARADIGM-HF Analysis. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1346-56. doi: 10.1002/ehf.2120.
 243. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-Chamber Pacing or Ventricular Backup Pacing in Patients with an Implantable Defibrillator: The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288(24):3115-23. doi: 10.1001/jama.288.24.3115.
 244. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality Through ICD Programming. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2275-83. doi: 10.1056/NEJMoa1211107.
 245. Knops RE, Nordkamp LRAO, Delnoy PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med.* 2020;383(6):526-36. doi: 10.1056/NEJMoa1915932.
 246. Friedman P, Murgatroyd F, Boersma LVA, Manlucu J, O'Donnell D, Knight BP, et al. Efficacy and Safety of an Extravascular Implantable Cardioverter-Defibrillator. *N Engl J Med.* 2022;387(14):1292-302. doi: 10.1056/NEJMoa2206485.
 247. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *J Card Fail.* 2016;22(2):153-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.10.017.
 248. Khan MS, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J. Global Epidemiology of Heart Failure. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(10):717-34. doi: 10.1038/s41569-024-01046-6.
 249. Solomon SD, Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Baseline Characteristics of Patients with Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: The FINEARTS-HF Trial. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(6):1334-46. doi: 10.1002/ehf.3266.
 250. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of Patients with Chronic Heart Failure in the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-25. doi: 10.1002/ehf.1594.
 251. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
 252. Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited. *Circ Res.* 2021;128(10):1451-67. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159.
 253. Danzmann LC, Kalil E, Torres MAR. Endothelial Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: Da Luz PL, Libby P, Laurindo FRM, Chagas ACP, editors. *Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes.* 2nd ed. London: Academic Press; 2026. Chapter 41. doi: 10.1016/B978-0-443-24036-2.00024-5.
 254. Packer M. The Adipokine Hypothesis of Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Novel Framework to Explain Pathogenesis and Guide Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86(16):1269-373. doi: 10.1016/j.jacc.2025.06.055.

255. Kitai T, Kohsaka S, Kato T, Kato E, Sato K, Teramoto K, et al. JCS/JHFS 2025 Guideline on Diagnosis and Treatment of Heart Failure. *Circ J*. 2025;89(8):1278-444. doi: 10.1253/circj.CJ-25-0002.
256. Choy M, Liang W, He J, Fu M, Dong Y, He X, et al. Phenotypes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Effect of Spironolactone Treatment. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4):2567-75. doi: 10.1002/ehf2.13969.
257. Rasalam R, Sindone A, Deed G, Audehm RG, Atherton JJ. State of Precision Medicine for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a New Therapeutic Age. *ESC Heart Fail*. 2025;12(3):1544-1557. doi: 10.1002/ehf2.15205.
258. Singh S, Sharma S. High-Output Cardiac Failure. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2026.
259. Tana M, Piccinini R, Moffa L, Tana C. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Cardiac Amyloidosis in the Aging Heart. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11519. doi: 10.3390/ijms252111519.
260. Olivetto I, Udelson JE, Pieroni M, Rapezzi C. Genetic Causes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Emerging Pharmacological Treatments. *Eur Heart J*. 2023;44(8):656-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehac764.
261. Sguario RMR, Biselli B, Seguro LFBC. Hemochromatosis in Heart Failure: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2024;4(3):e20240041. doi: 10.36660/abchf.20240041.
262. Pieske B, Tschöpe C, Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):391-412. doi: 10.1002/ehf2.1741.
263. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, van de Bovenkamp AA, Tedford RJ, Keck C, et al. Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction among Patients with Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol*. 2022;7(9):891-99. doi: 10.1001/jamacardio.2022.1916.
264. Nagueh SF, Sanborn DY, Oh JK, Anderson B, Billick K, Derumeaux G, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography and for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Diagnosis: An Update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2025;38(7):537-69. doi: 10.1016/j.echo.2025.03.011.
265. Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Boer RA, Desai AS, Dobreanu D, et al. Dapagliflozin and New York Heart Association Functional Class in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: The DELIVER Trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1892-901. doi: 10.1002/ehf2.2652.
266. Jaiswal A, Jaiswal V, Ang SP, Hanif M, Vadhera A, Agrawal V, et al. SGLT2 Inhibitors among Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Medicine*. 2023;102(39):e34693. doi: 10.1097/MD.0000000000034693.
267. Zhao L, Guo W, Huang W, Wang L, Huang S. Benefit of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Survival Outcome is Related to the Type of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;187:109871. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109871.
268. Wang Y, Gao T, Meng C, Li S, Bi L, Geng Y, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):314. doi: 10.1186/s40001-022-00945-z.
269. Karakasis P, Pamporis K, Stachteas P, Patoulas D, Bougioukas KI, Fragakis N. Efficacy and Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: An Overview of 36 Systematic Reviews. *Heart Fail Rev*. 2023;28(5):1033-51. doi: 10.1007/s10741-023-10324-3.
270. Souza MM, Defante MLR, Morais BAAH, Muniz J, Mendes BX, Martins OC, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Health-Related Quality of Life and Functional Capacity in Patients with Heart Failure with and without Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Clin Pharm*. 2025;47(3):654-65. doi: 10.1007/s11096-025-01908-0.
271. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
272. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
273. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
274. Simões MV, Danzmann LC, Martins SM, Figueiredo JA Neto, Marcondes-Braga FG, Mourilhe-Rocha R, et al. Revisão Sistemática: Antagonistas dos Receptores de Mineralocorticoides na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Levemente Reduzida. *Arq Bras Cardiol*. 2026;123(4):e20250622. doi: 10.36660/abc.20250622.
275. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13. doi: 10.1056/NEJMoa020245.
276. Brouwers FP, Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and Epidemiology of New Onset Heart Failure with Preserved vs. Reduced Ejection Fraction in a Community-Based Cohort: 11-Year Follow-Up of PREVEND. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1424-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehd066.
277. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1129-42. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.081.
278. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits with Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):701-9. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.018.
279. Suthahar N, Meems LMG, Withaar C, Gorter TM, Kiener LM, Gansevoort RT, et al. Relative Fat Mass, a New Index of Adiposity, is Strongly Associated with Incident Heart Failure: Data from PREVEND. *Sci Rep*. 2022;12(1):147. doi: 10.1038/s41598-021-02409-6.
280. Dronkers J, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Meems LMG. Heart Failure and Obesity: Unraveling Molecular Mechanisms of Excess Adipose Tissue. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(17):1666-77. doi: 10.1016/j.jacc.2024.07.016.
281. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, Sorimachi H, Obokata M, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Normal Natriuretic Peptide Levels is Associated with Increased Morbidity and Mortality. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1941-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehab911.
282. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
283. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Sorimachi H, Jarolim P, Borlaug BA. Uncoupling between Intravascular and Distending Pressures Leads to Underestimation of Circulatory Congestion in Obesity. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(2):353-61. doi: 10.1002/ehf2.2377.
284. Reddy YNV, Obokata M, Testani JM, Felker GM, Tang WHW, Abou-Ezzeddine OF, et al. Adverse Renal Response to Decongestion in the Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2020;26(2):101-7. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.09.015.
285. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(1):36-46. doi: 10.1001/jama.2015.17346.

286. Carbone S, Kirkman DL, Garten RS, Rodriguez-Miguel P, Artero EG, Lee DC, et al. Muscular Strength and Cardiovascular Disease: An Updated State-Of-The-Art Narrative Review. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(5):302-9. doi: 10.1097/HCR.0000000000000525.
287. Brubaker PH, Nicklas BJ, Houston DK, Hundley WG, Chen H, Molina AJA, et al. A Randomized, Controlled Trial of Resistance Training Added to Caloric Restriction Plus Aerobic Exercise Training in Obese Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2023;16(2):e010161. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010161.
288. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-84. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
289. Olivier A, Pitt B, Gierd N, Lamiral Z, Machu JL, McMurray JJV, et al. Effect of Eplerenone in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Potential Effect Modification by Abdominal Obesity. Insight from the EMPHASIS-HF Trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1186-97. doi: 10.1002/ehf.792.
290. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Randomized Trial. *Nat Med.* 2021;27(11):1954-60. doi: 10.1038/s41591-021-01536-x.
291. Borlaug BA, Reddy YNV, Braun A, Sorimachi H, Omar M, Popovic D, et al. Cardiac and Metabolic Effects of Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The CAMEO-DAPA Trial. *Circulation.* 2023;148(10):834-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065134.
292. Han H, Zhu T, Guo Y, Ruan Y, Herzog E, He J. Impact of Prior Bariatric Surgery on Outcomes of Hospitalized Patients with Heart Failure: A Population-Based Study. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(3):469-77. doi: 10.1016/j.soard.2018.12.030.
293. Höskuldsdóttir G, Sattar N, Miftaraj M, Näslund I, Ottosson J, Franzén S, et al. Potential Effects of Bariatric Surgery on the Incidence of Heart Failure and Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity and on Mortality in Patients with Preexisting Heart Failure: A Nationwide, Matched, Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019323. doi: 10.1161/JAHA.120.019323.
294. Liang B, Gu N. Liraglutide in the Treatment of Heart Failure: Insight from FIGHT and LIVE. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):106. doi: 10.1186/s12933-020-01088-3.
295. Allam S, Sartaj S, Moquim H, Husnain MA, Bustos D, Lakkimsetti M, et al. Role of Liraglutide Use in Patients with Heart Failure. *Cureus.* 2023;15(12):e50065. doi: 10.7759/cureus.50065.
296. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069-84. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
297. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, Borlaug BA, Abildstrøm SZ, Davies MJ, et al. Semaglutide versus Placebo in People with Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Pooled Analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM Randomised Trials. *Lancet.* 2024;403(10437):1635-48. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00469-0.
298. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1394-407. doi: 10.1056/NEJMoa2313917.
299. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus Placebo in Patients with Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Pooled Analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM Randomised Trials. *Lancet.* 2024;404(10456):949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01643-X.
300. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2025;392(5):427-37. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.
301. Zile MR, Borlaug BA, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Effects of Tirzepatide on the Clinical Trajectory of Patients with Heart Failure, Preserved Ejection Fraction, and Obesity. *Circulation.* 2025;151(10):656-68. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072679.
302. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
303. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction in CHARM: Characteristics, Outcomes and Effect of Candesartan Across the Entire Ejection Fraction Spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-9. doi: 10.1002/ehf.1149.
304. Martin N, Manoharan K, Davies C, Lumbers RT. Beta-Blockers and Inhibitors of the Renin-Angiotensin Aldosterone System for Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD012721. doi: 10.1002/14651858.CD012721.pub3.
305. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
306. Dixit NM, Truong KP, Vaduganathan M, Ziaiean B, Fonarow GC. Cost-Effectiveness of Medical Therapy for Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2024;12(7):1226-37. doi: 10.1016/j.jchf.2024.03.006.
307. Palau P, Seller J, Domínguez E, Sastre C, Ramón JM, de La Espriella R, et al. Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(21):2042-56. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.073.
308. Myhre PL, Selvaraj S, Solomon SD. Management of Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Is There a Blood Pressure Goal? *Curr Opin Cardiol.* 2021;36(4):413-9. doi: 10.1097/HCO.0000000000000852.
309. Gallo G, Savoia C. Hypertension and Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6661. doi: 10.3390/ijms25126661.
310. Kawano H, Fujiwara A, Kai H, Kumagai E, Okamoto R, Shibata R, et al. Effects of Blood Pressure Lowering in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertens Res.* 2019;42(4):504-13. doi: 10.1038/s41440-019-0216-8.
311. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
312. Lu H, Kondo T, Claggett BL, Vaduganathan M, Neuen BL, Beldhuis IE, et al. Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure in Heart Failure: Pooled Participant-Level Analysis of 4 Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(7):710-22. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.007.
313. Wernhart S, Papathanasiou M, Rassaf T, Luedike P. The Controversial Role of Beta-Blockers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Pharmacol Ther.* 2023;243:108356. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108356.
314. Tokarczyk W, Urban S, Patrzalek P, Stolarski Ł, Iwanek G, Szymański O, et al. Potential Effects of Beta-Blockers in HFpEF. *Heart Fail Rev.* 2025;30(2):357-64. doi: 10.1007/s10741-024-10468-w.
315. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effect of Beta-Blockers on Heart Failure Severity in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):165-71. doi: 10.1007/s10741-020-10013-5.
316. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of Ivabradine in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The EDIFY Randomized Placebo-Controlled Trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(11):1495-503. doi: 10.1002/ehf.876.
317. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, McDonagh T, Okonko DO, et al. Drug Treatment Effects on Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart.* 2018;104(5):407-15. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311652.

318. Sokos G, Kido K, Panjrath G, Benton E, Page R 2nd, Patel J, et al. Multidisciplinary Care in Heart Failure Services. *J Card Fail.* 2023;29(6):943-58. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.02.011.
319. Bowers MT, Carter T. Heart Failure: Priorities for Transition to Home. *Nurs Clin North Am.* 2023;58(3):283-94. doi: 10.1016/j.cnur.2023.05.001.
320. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, La Rocca HB, Castiello T, Čelutkienė J, et al. Self-Care of Heart Failure Patients: Practical Management Recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):157-74. doi: 10.1002/ehf.2008.
321. Riegel B, Dickson VV. A Situation-Specific Theory of Heart Failure Self-Care. *J Cardiovasc Nurs.* 2008;23(3):190-6. doi: 10.1097/01.JCN.0000305091.35259.85.
322. Oh EG, Lee JY, Lee HJ, Oh S. Effects of Discharge Education Using Teach-Back Methods in Patients with Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *Int J Nurs Stud.* 2023;140:104453. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2023.104453.
323. Souza EN, Rohde LE, Ruschel KB, Mussi CM, Beck-da-Silva L, Biolo A, et al. A Nurse-Based Strategy Reduces Heart Failure Morbidity in Patients Admitted for Acute Decompensated Heart Failure in Brazil: The HELEN-II Clinical Trial. *Eur J Heart Fail.* 2014 Sep;16(9):1002-8. doi: 10.1002/ehf.125.
324. Son YJ, Lee Y, Song EK. Adherence to a Sodium-Restricted Diet is Associated with Lower Symptom Burden and Longer Cardiac Event-Free Survival in Patients with Heart Failure. *J Clin Nurs.* 2011;20(21):3029-38. doi: 10.1111/j.1365-2702.2011.03755.x.
325. Lennie TA, Song EK, Wu JR, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ, et al. Three Gram Sodium Intake is Associated with Longer Event-Free Survival Only in Patients with Advanced Heart Failure. *J Card Fail.* 2011;17(4):325-30. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.11.008.
326. Parrinello G, Di Pasquale P, Licata G, Torres D, Giammanco M, Fasullo S, et al. Long-Term Effects of Dietary Sodium Intake on Cytokines and Neurohormonal Activation in Patients with Recently Compensated Congestive Heart Failure. *J Card Fail.* 2009;15(10):864-73. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.06.002.
327. Colin-Ramirez E, Sepehrvand N, Rathwell S, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, et al. Sodium Restriction in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Circ Heart Fail.* 2023;16(1):e009879. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009879.
328. Simão DO, Costa RJ, Verneque BJF, Amaral JF, Chagas GM, Duarte CK. Sodium and/or Fluid Restriction and Nutritional Parameters of Adult Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;45:33-44. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.08.013.
329. Zhu C, Cheng M, Su Y, Ma T, Lei X, Hou Y. Effect of Dietary Sodium Restriction on the Quality of Life of Patients with Heart Failure: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Nurs.* 2022;37(6):570-80. doi: 10.1097/JCN.0000000000000880.
330. Spinetti PPM. Avaliando a Adesão à Restrição de Sódio na Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112(2):171-172. doi: 10.5935/abc.20190017.
331. Albert NM, Nutter B, Forney J, Slifcak E, Tang WH. A Randomized Controlled Pilot Study of Outcomes of Strict Allowance of Fluid Therapy in Hyponatremic Heart Failure (SALT-HF). *J Card Fail.* 2013;19(1):1-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.11.007.
332. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM, et al. Medium Term Effects of Different Dosage of Diuretic, Sodium, and Fluid Administration on Neurohormonal and Clinical Outcome in Patients with Recently Compensated Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2009;103(1):93-102. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.043.
333. De Vecchis R, Baldi C, Cioppa C, Giasi A, Fusco A. Effects of Limiting Fluid Intake on Clinical and Laboratory Outcomes in Patients with Heart Failure. Results of a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Herz.* 2016;41(1):63-75. doi: 10.1007/s00059-015-4345-9.
334. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Willenheimer R. Liberal versus Restricted Fluid Prescription in Stabilised Patients with Chronic Heart Failure: Result of a Randomised Cross-Over Study of the Effects on Health-Related Quality of Life, Physical Capacity, Thirst and Morbidity. *Scand Cardiovasc J.* 2008;42(5):316-22. doi: 10.1080/14017430802071200.
335. Herrmann JJ, Rocca HPB, Baltussen LEHJM, Beckers-Wesche F, Bekkers SCAM, Bellersen L, et al. Liberal Fluid Intake versus Fluid Restriction in Chronic Heart Failure: A Randomized Clinical Trial. *Nat Med.* 2025;31(6):2062-8. doi: 10.1038/s41591-025-03628-4.
336. Molloy CD, Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Adults with Heart Failure - 2023 Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(12):2263-73. doi: 10.1002/ehf.3046.
337. Yamamoto S, Okamura M, Akashi YJ, Tanaka S, Shimizu M, Tsuchikawa Y, et al. Impact of Long-Term Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Patients with Chronic Heart Failure - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ J.* 2024;88(9):1360-71. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0820.
338. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2009;301(14):1439-50. doi: 10.1001/jama.2009.454.
339. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, et al. Impact of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Patients with Heart Failure (ExTraMATCH II) on Mortality and Hospitalisation: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised Trials. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1735-43. doi: 10.1002/ehf.1311.
340. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433. doi: 10.1016/j.cjca.2017.08.022.
341. Raupp-da-Rosa P. Uso de Diuréticos e de Sildenafil em Pacientes Com Insuficiência Cardíaca Crônica: Revisão Sistemática, Metanálise e Dados Preliminares de Ensaio Clínico Randomizado Multicêntrico [dissertation]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
342. ElHady AK, El-Gamil DS, Abdel-Halim M, Abadi AH. Advancements in Phosphodiesterase 5 Inhibitors: Unveiling Present and Future Perspectives. *Pharmaceuticals.* 2023;16(9):1266. doi: 10.3390/ph16091266.
343. Camafort M, Park SM, Kang SM. Lifestyle Modification in Heart Failure Management: Are We Using Evidence-Based Recommendations in Real World Practice? *Int J Heart Fail.* 2023;5(1):21-33. doi: 10.36628/ijhf.2022.0032.
344. Frishman WH, Del Vecchio A, Sanal S, Ismail A. Cardiovascular Manifestations of Substance Abuse: Part 2: Alcohol, Amphetamines, Heroin, Cannabis, and Caffeine. *Heart Dis.* 2003;5(4):253-71. doi: 10.1097/01.hdx.0000080713.09303.a6.
345. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, Udell JA, Rosamond W, Temte J, et al. Association of Influenza-Like Illness Activity with Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(4):363-9. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0549.
346. Kujawski SA, Whitaker M, Ritchey MD, Reingold AL, Chai SJ, Anderson EJ, et al. Rates of Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Associated Hospitalization among Adults with Congestive Heart Failure-United States, 2015-2017. *PLoS One.* 2022;17(3):e0264890. doi: 10.1371/journal.pone.0264890.
347. Tseng HF, Sy LS, Ackerson B, Solano Z, Slezak J, Luo Y, et al. Severe Morbidity and Short- and Mid- to Long-Term Mortality in Older Adults Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020;222(8):1298-310. doi: 10.1093/infdis/jiaa361.
348. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Current Evidence and Future Directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):169-93. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x.

349. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, Jensen JS, Køber L, Claggett B, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(5):575-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788.
350. Gotsman I, Shuvy M, Tahiroglu I, Zwas DR, Keren A. Influenza Vaccination and Outcome in Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2020;128:134-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.019.
351. Loeb M, Roy A, Dokainish H, Dans A, Palileo-Villanueva LM, Karaye K, et al. Influenza Vaccine to Reduce Adverse Vascular Events in Patients with Heart Failure: A Multinational Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Glob Health*. 2022;10(12):e1835-44. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00432-6.
352. Johansen ND, Modin D, Pardo-Seco J, Rodriguez-Tenreiro-Sánchez C, Loiacono MM, Harris RC, et al. High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine and Cardiovascular Outcomes in Older Adults: The FLUNITY-HD Prespecified Pooled Analysis. *Circulation*. 2026;153(11):798-806. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.077801.
353. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine Against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2140-9. doi: 10.1056/NEJMoa2109730.
354. Moreira HG, Oliveira MT Jr, Valdigem BP, Martins CN, Polanczyk CA. Position Statement on Cardiovascular Safety of Vaccines Against COVID-19 - 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(4):789-96. doi: 10.36660/abc.20220179.
355. Witberg G, Barda N, Hoss S, Richter I, Wiessman M, Aviv Y, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2132-9. doi: 10.1056/NEJMoa2110737.
356. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of Myocarditis, Pericarditis, and Cardiac Arrhythmias Associated with COVID-19 Vaccination or SARS-CoV-2 Infection. *Nat Med*. 2022;28(2):410-22. doi: 10.1038/s41591-021-01630-0.
357. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Calendários de vacinação SBIm: Pacientes Especiais 2025 [Internet]. São Paulo: SBIm; 2025 [cited 2026 Jun 21]. Available from: https://sbim.org.br/images/calend-vacinao-pacientes-especiais-2025-250312-web.pdf_2025-03-12.pdf.
358. Avila WS, Alexandre ERG, Castro ML, Lucena AJG, Marques-Santos C, Freire CMV, et al. Brazilian Cardiology Society Statement for Management of Pregnancy and Family Planning in Women with Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):849-942. doi: 10.36660/abc.20200406.
359. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
360. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic Counselling and Testing in Cardiomyopathies: A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2715-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehq271.
361. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, et al. Body Mass Index and Adverse Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction: Results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) Trial. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):324-31. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890.
362. Papadaki A, Martínez-González MÁ, Alonso-Gómez A, Rekondo J, Salas-Salvadó J, Corella D, et al. Mediterranean Diet and Risk of Heart Failure: Results from the PREDIMED Randomized Controlled Trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1179-85. doi: 10.1002/ehf.750.
363. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, et al. Prognostic Importance of Weight Loss in Chronic Heart Failure and the Effect of Treatment with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors: An Observational Study. *Lancet*. 2003;361(9363):1077-83. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12892-9.
364. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
365. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Chronic Heart Failure (the GISSI-HF Trial): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223-30. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8.
366. Weinberg RL, Brook RD, Rubenfire M, Eagle KA. Cardiovascular Impact of Nutritional Supplementation with Omega-3 Fatty Acids: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):593-608. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.060.
367. Rauchová H, Drahotá Z, Lenaz G. Function of Coenzyme Q in the Cell: Some Biochemical and Physiological Properties. *Physiol Res*. 1995;44(4):209-16.
368. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, et al. The Effect of Coenzyme Q10 on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure: Results from Q-SYMBIO: A Randomized Double-Blind Trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):641-9. doi: 10.1016/j.jchf.2014.06.008.
369. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of Coenzyme Q₁₀ Supplementation on Heart Failure: A Meta-Analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(2):268-75. doi: 10.3945/ajcn.112.040741.
370. Lei L, Liu Y. Efficacy of Coenzyme Q10 in Patients with Cardiac Failure: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):196. doi: 10.1186/s12872-017-0628-9.
371. Soja AM, Mortensen SA. Treatment of Congestive Heart Failure with Coenzyme Q10 Illuminated by Meta-Analyses of Clinical Trials. *Mol Aspects Med*. 1997;18(Suppl):S159-68. doi: 10.1016/S0098-2997(97)00042-3.
372. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):819-29. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604.
373. Lutsey PL, Michos ED, Misialek JR, Pankow JS, Loehr L, Selvin E, et al. Race and Vitamin D Binding Protein Gene Polymorphisms Modify the Association of 25-Hydroxyvitamin D and Incident Heart Failure: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *JACC Heart Fail*. 2015;3(5):347-56. doi: 10.1016/j.jchf.2014.11.013.
374. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629-37. doi: 10.1001/archinte.168.15.1629.
375. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
376. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, et al. Hypogonadism as a Risk Factor for Cardiovascular Mortality in Men: A Meta-Analytic Study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):687-701. doi: 10.1530/EJE-11-0447.
377. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic Deficiency in Men with Chronic Heart Failure: Prevalence and Detrimental Impact on Survival. *Circulation*. 2006;114(17):1829-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.649426.
378. Hamam A, Abou-Omar M, Rabah H, Khattab H, Alaarag A. Worsening Effect of Testosterone Deficiency on Males with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):321. doi: 10.1186/s12902-022-01249-3.
379. Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH, van Schoor NM, Visser M, Gooren LJ, et al. The Association of Sex Hormone Levels with Poor Mobility, Low Muscle Strength and Incidence of Falls among Older Men and Women. *Clin Endocrinol*. 2005;63(2):152-60. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02315.x.
380. Krasnoff JB, Basaria S, Pencina MJ, Jasuja GK, Vasan RS, Ulfloor J, et al. Free Testosterone Levels are Associated with Mobility Limitation and Physical Performance in Community-Dwelling Men: The Framingham Offspring Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2790-9. doi: 10.1210/jc.2009-2680.

381. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA, et al. Testosterone Supplementation in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail.* 2012;5(3):315-21. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965632.
382. Wang W, Jiang T, Li C, Chen J, Cao K, Qi LW, et al. Will Testosterone Replacement Therapy Become a New Treatment of Chronic Heart Failure? A Review Based on 8 Clinical Trials. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):E269-77. doi: 10.21037/jtd.2016.03.39.
383. Di Lodovico E, Facondo P, Delbarba A, Pezzaioli LC, Maffezzoni F, Cappelli C, et al. Testosterone, Hypogonadism, and Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2022;15(7):e008755. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008755.
384. Sabbatini AR, Kararigas G. Menopause-Related Estrogen Decrease and the Pathogenesis of HFpEF: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(9):1074-82. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.049.
385. Chen Z, Wu C, Huang Z. Association between Estrogen Replacement Therapy and Heart Failure in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Med.* 2024;181:107909. doi: 10.1016/j.ypmed.2024.107909.
386. Arayici ME, Kilic ME, Yilmaz MB. The Impact of Hormone Replacement Therapy on the Risk of Heart Failure in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Clinical and Observational Studies. *Pharmacoevidenciol Drug Saf.* 2024;33(10):e70029. doi: 10.1002/pds.70029.
387. Gandhi S, Mosleh W, Sharma UC, Demers C, Farkouh ME, Schwalm JD. Multidisciplinary Heart Failure Clinics Are Associated with Lower Heart Failure Hospitalization and Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Cardiol.* 2017;33(10):1237-44. doi: 10.1016/j.cjca.2017.05.011.
388. Cruz FD, Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Chizzola PR, Souza GE, Moreira LF, et al. Effect of a Sequential Education and Monitoring Programme on Quality-of-Life Components in Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):1009-15. doi: 10.1093/eurjhf/hfq130.
389. Blue L, Lang E, McMurray JJ, Davie AP, McDonagh TA, Murdoch DR, et al. Randomised Controlled Trial of Specialist Nurse Intervention in Heart Failure. *BMJ.* 2001;323(7315):715-8. doi: 10.1136/bmj.323.7315.715.
390. Lambrinou E, Kalogirou F, Lamnissos D, Sourtzi P. Effectiveness of Heart Failure Management Programmes with Nurse-Led Discharge Planning in Reducing Re-Admissions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Nurs Stud.* 2012;49(5):610-24. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2011.11.002.
391. Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease Management Interventions for Heart Failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD002752. doi: 10.1002/14651858.CD002752.pub4.
392. Nordfönn OK, Morken IM, Bru LE, Husebø AML. Patients' Experience with Heart Failure Treatment and Self-Care-A Qualitative Study Exploring the Burden of Treatment. *J Clin Nurs.* 2019;28(9):1782-93. doi: 10.1111/jocn.14799.
393. Zhang N, Li Q, Chen S, Wu Y, Xin B, Wan Q, et al. Effectiveness of Nurse-Led Electronic Health Interventions on Illness Management in Patients with Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Nurs Stud.* 2024;150:104630. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2023.104630.
394. Ding H, Jayasena R, Chen SH, Maiorana A, Dowling A, Layland J, et al. The Effects of Telemonitoring on Patient Compliance with Self-Management Recommendations and Outcomes of the Innovative Telemonitoring Enhanced Care Program for Chronic Heart Failure: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2020;22(7):e17559. doi: 10.2196/17559.
395. Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Res.* 2021;128(10):1468-86. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318186.
396. Hasenfuss G, Mann DL. Pathophysiology of Heart failure. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 913-931.
397. Clark KAA, Reinhardt SW, Chouairi F, Miller PE, Kay B, Fuery M, et al. Trends in Heart Failure Hospitalizations in the US from 2008 to 2018. *J Card Fail.* 2022;28(2):171-80. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.08.020.
398. Wu JR, Moser DK. Medication Adherence Mediates the Relationship between Heart Failure Symptoms and Cardiac Event-Free Survival in Patients with Heart Failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2018;33(1):40-6. doi: 10.1097/JCN.0000000000000427.
399. Ruppert TM, Cooper PS, Mehr DR, Delgado JM, Dunbar-Jacob JM. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e002606. doi: 10.1161/JAHA.115.002606.
400. Mueller C, McDonald K, Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Practical Guidance on the Use of Natriuretic Peptide Concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31. doi: 10.1002/ehf.1494.
401. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP Testing for Diagnosis and Short-Term Prognosis in Acute Destabilized Heart Failure: An International Pooled Analysis of 1256 Patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631.
402. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A Survey on Hospitalized Acute Heart Failure Patients: Description of Population. *Eur Heart J.* 2006;27(22):2725-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehl193.
403. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-Year Follow-Up Outcomes and Differences Across Regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-25. doi: 10.1002/ehf.566.
404. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, Harjola VP, Rosano G, Laroche C, et al. Acute Heart Failure Congestion and Perfusion Status - Impact of the Clinical Classification on in-Hospital and Long-Term Outcomes: Insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1338-52. doi: 10.1002/ehf.1492.
405. Keshvani N, Mehta A, Alger HM, Rutan C, Williams J, Zhang S, et al. Heart Failure Quality of Care and in-Hospital Outcomes during the COVID-19 Pandemic: Findings from the Get with The Guidelines-Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(6):1117-28. doi: 10.1002/ehf.2484.
406. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical Phenotypes and Outcome of Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: The ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1242-54. doi: 10.1002/ehf.890.
407. Miró Ò, Sarasola AG, Fuenzalida C, Calderón S, Jacob J, Aguirre A, et al. Departments Involved during the First Episode of Acute Heart Failure and Subsequent Emergency Department Revisits and Rehospitalisations: An Outlook Through the NOVICa Cohort. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1231-44. doi: 10.1002/ehf.1567.
408. Javaloyes P, Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Clinical Phenotypes of Acute Heart Failure Based on Signs and Symptoms of Perfusion and Congestion at Emergency Department Presentation and their Relationship with Patient Management and Outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1353-65. doi: 10.1002/ehf.1502.
409. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical Assessment Identifies Hemodynamic Profiles that Predict Outcomes in Patients Admitted with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1797-804. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00309-7.
410. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and Grading Congestion in Acute Heart Failure: A Scientific Statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(5):423-33. doi: 10.1093/eurjhf/hfq045.
411. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, et al. Acute Heart Failure: Multiple Clinical Profiles and Mechanisms Require Tailored Therapy. *Int J Cardiol.* 2010;144(2):175-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.04.003.

412. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and Clinical Presentation of Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(4):331-7. doi: 10.1016/j.rec.2015.02.001.
413. Rudiger A, Harjola VP, Müller A, Mattila E, Säila P, Nieminen M, et al. Acute Heart Failure: Clinical Presentation, One-Year Mortality and Prognostic Factors. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):662-70. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.01.014.
414. Manzi L, Buongiorno F, Narciso V, Florimonte D, Forzano I, Castiello DS, et al. Acute Heart Failure and Non-Ischemic Cardiomyopathies: A Comprehensive Review and Critical Appraisal. *Diagnostics.* 2025;15(5):540. doi: 10.3390/diagnostics15050540.
415. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russell SD, et al. Value of Clinician Assessment of Hemodynamics in Advanced Heart Failure: The ESCAPE Trial. *Circ Heart Fail.* 2008;1(3):170-7. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.769778.
416. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies during Hospitalization. *JACC Heart Fail.* 2019;7(1):1-12. doi: 10.1016/j.jchf.2018.06.011.
417. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Meta-Analysis: Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *Ann Intern Med.* 2010;152(9):590-600. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009.
418. Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, Postmus D, Coster JE, et al. Natriuresis-Guided Diuretic Therapy in Acute Heart Failure: A Pragmatic Randomized Trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2625-32. doi: 10.1038/s41591-023-02532-z.
419. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Skouri HN, Starling RC, Young JB, et al. Sodium Nitroprusside for Advanced Low-Output Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):200-7. doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.083.
420. Miller RR, Vismara LA, Williams DO, Amsterdam EA, Mason DT. Pharmacological Mechanisms for Left Ventricular Unloading in Clinical Congestive Heart Failure. Differential Effects of Nitroprusside, Phentolamine, and Nitroglycerin on Cardiac Function and Peripheral Circulation. *Circ Res.* 1976;39(1):127-33. doi: 10.1161/01.res.39.1.127.
421. Lukes SA, Romero CA Jr, Resnekov L. Haemodynamic Effects of Sodium Nitroprusside in 21 Subjects with Congestive Heart Failure. *Br Heart J.* 1979;41(2):187-91. doi: 10.1136/hrt.41.2.187.
422. Tehrani BN, Truesdell AC, Psotka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, et al. A Standardized and Comprehensive Approach to the Management of Cardiogenic Shock. *JACC Heart Fail.* 2020;8(11):879-91. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.005.
423. Garan AR, Kanwar M, Thayer KL, Whitehead E, Zweck E, Hernandez-Montfort J, et al. Complete Hemodynamic Profiling with Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock is Associated with Lower in-Hospital Mortality. *JACC Heart Fail.* 2020;8(11):903-13. doi: 10.1016/j.jchf.2020.08.012.
424. Gilstrap LG, Fonarow GC, Desai AS, Liang L, Matsouka R, DeVore AD, et al. Initiation, Continuation, or Withdrawal of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):e004675. doi: 10.1161/JAHA.116.004675.
425. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail.* 2015;3(8):647-53. doi: 10.1016/j.jchf.2015.03.008.
426. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya T, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3042-51. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.042.
427. Marques P, Brito MT, Vasques-Nóvoa F, Ferreira JP, Jardim AL, Gouveia R, et al. Door-to-Furosemide Time and Clinical Outcomes in Acute Heart Failure. *Eur J Emerg Med.* 2023;30(2):85-90. doi: 10.1097/MEJ.0000000000001006.
428. Ouwerkerk W, Tromp J, Cleland JGF, Angermann CE, Dahlstrom U, Ertl G, et al. Association of Time-to-Intravenous Furosemide with Mortality in Acute Heart Failure: Data from REPORT-HF. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(1):43-51. doi: 10.1002/ehf.2708.
429. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, Carrera-Izquierdo M, Sánchez-Martel M, Conde-Martel A, et al. Combining Loop with Thiazide Diuretics for Decompensated Heart Failure: The CLOROTIC Trial. *Eur Heart J.* 2023;44(5):411-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehac689.
430. Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1185-95. doi: 10.1056/NEJMoa2203094.
431. Sabirov I, Rubanenko O, Villevalde S, Rubanenko A, Veselovskaya N, Ivanenko V, et al. Acetazolamide Per os in Decompensated Chronic Heart Failure: Randomized Multicenter Trial ORION-A. *J Clin Med.* 2025;14(18):6517. doi: 10.3390/jcm14186517.
432. Milbradt TL, Sudo RYU, Gobbo MODS, Akinfenwa S, Moura B. Acetazolamide Therapy in Patients with Acute Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Fail Rev.* 2024;29(5):1039-47. doi: 10.1007/s10741-024-10417-7.
433. Albuquerque DC, Souza JD Neto, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42. doi: 10.5935/abc.20150031.
434. Bonatto MG, Coiradas AO, Monferdini L, Freitas AKE. Treating Diuretic Resistance in Light of New Evidence. *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2023;3(2):e20230083. doi: 10.36660/abchf.20230083.
435. Linhares GP, Souza JD Neto. Treatment Strategies for Refractory Congestion. *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2022;2(2):173-81. doi: 10.36660/abchf.20220043.
436. Kobbaz N, Monferdini L, Andrade FA, Freitas Jr. AF. Should Combination of Diuretics Always Be Early after the ADVOR and CLOROTIC Trials?. *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2023;3(2):e20230070. doi: 10.36660/abchf.20230070.
437. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus Usual Care for Hospitalized Patients with Heart Failure: The Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):2043-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.098.
438. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(6):675-83. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.073.
439. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2296-304. doi: 10.1056/NEJMoa1210357.
440. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, et al. Aquapheresis versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(2):95-105. doi: 10.1016/j.jchf.2015.08.005.
441. Giglioli C, Landi D, Cecchi E, Chiostrì M, Gensini GF, Valente S, et al. Effects of ULTRAfiltration vs. Diuretics on Clinical, Biohumoral and Haemodynamic Variables in Patients with deCOMPensated Heart Failure: The ULTRADISCO Study. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(3):337-46. doi: 10.1093/eurjhf/hfq207.
442. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrono G, et al. Short-Term Effects of Hypertonic Saline Solution in Acute Heart Failure and Long-Term Effects of a Moderate Sodium Restriction in Patients with Compensated Heart Failure with New York Heart Association Class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci.* 2011;342(1):27-37. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f10ad.
443. Diaz-Arocutipa C, Denegri-Galvan J, Vicent L, Pariona M, Mamas MA, Hernandez AV. The Added Value of Hypertonic Saline Solution to

- Furosemide Monotherapy in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Clin Cardiol.* 2023;46(8):853-65. doi: 10.1002/clc.24033.
444. Issa VS, Andrade L, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, Bragança AC, Guimarães CV, et al. Hypertonic Saline Solution for Prevention of Renal Dysfunction in Patients with Decompensated Heart Failure. *Int J Cardiol.* 2013;167(1):34-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.087.
445. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):273-85. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.023.
446. Stevenson LW, Perloff JK. The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *JAMA.* 1989;261(6):884-8.
447. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical Course and Predictive Value of Congestion during Hospitalization in Patients Admitted for Worsening Signs and Symptoms of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Findings from the EVEREST Trial. *Eur Heart J.* 2013;34(11):835-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehs444.
448. Metra M, Adamo M, Tomasini D, Mebazaa A, Bayes-Genis A, Abdelhamid M, et al. Pre-Discharge and Early Post-Discharge Management of Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: A Scientific Statement by the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(7):1115-31. doi: 10.1002/ehf.2888.
449. Vinch CS, Aurigemma GP, Hill JC, Gaasch WH, Volturo G, Tighe DA, et al. Usefulness of Clinical Variables, Echocardiography, and Levels of Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine to Distinguish Systolic and Diastolic Causes of Acute Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2003;91(9):1140-3. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00170-x.
450. Almeida GLG Jr, Clausell N, Garcia MI, Esporcatte R, Rangel FOD, Rocha RM, et al. Natriuretic Peptide and Clinical Evaluation in the Diagnosis of Heart Failure Hemodynamic Profile: Comparison with Tissue Doppler Echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(3):270-7. doi: 10.5935/abc.20180046.
451. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults with Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(3):e190703. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0703.
452. Öhman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Focused Echocardiography and Lung Ultrasound Protocol for Guiding Treatment in Acute Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2018;5(1):120-8. doi: 10.1002/ehf2.12208.
453. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E, et al. Lung Ultrasound-Implemented Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the ED: A SIMEU Multicenter Study. *Chest.* 2015;148(1):202-10. doi: 10.1378/chest.14-2608.
454. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, Castagno D, Tozzetti C, Tizzani P, et al. Lung Ultrasound Integrated with Clinical Assessment for the Diagnosis of Acute Decompensated Heart Failure in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):754-66. doi: 10.1002/ehf.1379.
455. Gargani L, Pugliese NR, Frassi F, Frumento P, Poggianti E, Mazzola M, et al. Prognostic Value of Lung Ultrasound in Patients Hospitalized for Heart Disease Irrespective of Symptoms and Ejection Fraction. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2660-9. doi: 10.1002/ehf2.13206.
456. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco ME. Bedside Ultrasound of the Lung for the Monitoring of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Emerg Med.* 2008;26(5):585-91. doi: 10.1016/j.ajem.2007.09.014.
457. Pang PS, Russell FM, Ehrman R, Ferre R, Gargani L, Levy PD, et al. Lung Ultrasound-Guided Emergency Department Management of Acute Heart Failure (BLUSHED-AHF): A Randomized Controlled Pilot Trial. *JACC Heart Fail.* 2021;9(9):638-48. doi: 10.1016/j.jchf.2021.05.008.
458. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic Changes and Prognostic Value of Pulmonary Congestion by Lung Ultrasound in Acute and Chronic Heart Failure: A Systematic Review. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1154-63. doi: 10.1002/ehf.839.
459. Platz E, Campbell RT, Claggett B, Lewis EF, Groarke JD, Docherty KF, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Heart Fail.* 2019;7(10):849-58. doi: 10.1016/j.jchf.2019.07.008.
460. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic Value of Residual Pulmonary Congestion at Discharge Assessed by Lung Ultrasound Imaging in Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(11):1172-81. doi: 10.1002/ehf.344.
461. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, et al. Persistent Pulmonary Congestion Before Discharge Predicts Rehospitalization in Heart Failure: A Lung Ultrasound Study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:40. doi: 10.1186/s12947-015-0033-4.
462. Goonewardena SN, Gemignani A, Ronan A, Vasaiwala S, Blair J, Brennan JM, et al. Comparison of Hand-Carried Ultrasound Assessment of the Inferior Vena Cava and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide for Predicting Readmission after Hospitalization for Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(5):595-601. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.06.005.
463. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying Systemic Congestion with Point-Of-Care Ultrasound: Development of the Venous Excess Ultrasound Grading System. *Ultrasound J.* 2020;12(1):16. doi: 10.1186/s13089-020-00163-w.
464. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksys G, et al. Acute Heart Failure and Cardiogenic Shock: A Multidisciplinary Practical Guidance. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):147-63. doi: 10.1007/s00134-015-4041-5.
465. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA.* 2005;294(24):3124-30. doi: 10.1001/jama.294.24.3124.
466. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-Invasive Positive Pressure Ventilation (CPAP or Bilevel NPPV) for Cardiogenic Pulmonary Oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD005351. doi: 10.1002/14651858.CD005351.pub3.
467. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, et al. High-Dose Intravenous Isosorbide Dinitrate is Safer and Better than Bi-PAP Ventilation Combined with Conventional Treatment for Severe Pulmonary Edema. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):832-7. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00785-3.
468. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;287(12):1531-40. doi: 10.1001/jama.287.12.1531.
469. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, et al. Randomised Trial of High-Dose Isosorbide Dinitrate Plus Low-Dose Furosemide versus High-Dose Furosemide Plus Low-Dose Isosorbide Dinitrate in Severe Pulmonary Oedema. *Lancet.* 1998;351(9100):389-93. doi: 10.1016/S0140-6736(97)08417-1.
470. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, et al. Treatment of Severe Decompensated Heart Failure with High-Dose Intravenous Nitroglycerin: A Feasibility and Outcome Analysis. *Ann Emerg Med.* 2007;50(2):144-52. doi: 10.1016/j.annemergmed.2007.02.022.
471. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Maggioni AP, et al. Long-Term Safety of Intravenous Cardiovascular Agents in Acute Heart Failure: Results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):332-41. doi: 10.1002/ehf.991.
472. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, Maeder MT, Walter J, Shrestha S, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality

- and Heart Failure Rehospitalization among Patients with Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(23):2292-302. doi: 10.1001/jama.2019.18598.
473. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, Laribi S, Yordanov Y, Gorlicki J, et al. Effect of an Emergency Department Care Bundle on 30-Day Hospital Discharge and Survival among Elderly Patients with Acute Heart Failure: The ELISABETH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(19):1948-56. doi: 10.1001/jama.2020.19378.
474. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global Burden of Heart Failure: A Comprehensive and Updated Review of Epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87. doi: 10.1093/cvr/cvac013.
475. Hariharaputhiran S, Peng Y, Ngo L, Ali A, Hossain S, Visvanathan R, et al. Long-Term Survival and Life Expectancy Following an Acute Heart Failure Hospitalization in Australia and New Zealand. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1519-28. doi: 10.1002/ehf.2595.
476. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-Term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;287(12):1541-7. doi: 10.1001/jama.287.12.1541.
477. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart Failure Etiology and Response to Milrinone in Decompensated Heart Failure: Results from the OPTIME-CHF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):997-1003. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02968-6.
478. Davis JD, Olsen MA, Bommarito K, LaRue SJ, Saeed M, Rich MW, et al. All-Payer Analysis of Heart Failure Hospitalization 30-Day Readmission: Comorbidities Matter. *Am J Med*. 2017;130(1):93.e9-93.e28. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.07.030.
479. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The Effectiveness and Relative Effectiveness of Intravenous Inotropic Drugs Acting Through the Adrenergic Pathway in Patients with Heart Failure—a Meta-Regression Analysis. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):515-29. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00041-7.
480. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89. doi: 10.1056/NEJMoa0907118.
481. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(2):173-82. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.051.
482. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, et al. The Effect of Inotropes and Vasopressors on Mortality: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Br J Anaesth*. 2015;115(5):656-75. doi: 10.1093/bja/aev284.
483. Mojarro EM, Gil V, Llorens P, Álvarez J, Quesada SF, Ungerer OJT, et al. Use of Digoxin in the Emergency Department to Treat Patients with Acute Heart Failure and Its Impact on Short-Term Outcomes. *Emergencias*. 2023;35(6):437-46. doi: 10.55633/s3me/E08.2023.
484. Miró Ò, Mojarro EM, Lopez-Ayala P, Llorens P, Gil V, Alquézar-Arbé A, et al. Association of Intravenous Digoxin Use in Acute Heart Failure with Rapid Atrial Fibrillation and Short-Term Mortality According to Patient Age, Renal Function, and Serum Potassium. *Eur J Emerg Med*. 2024;31(5):347-55. doi: 10.1097/MEJ.0000000000001153.
485. Miró Ò, Mojarro EM, Huré G, Llorens P, Gil V, Alquézar-Arbé A, et al. Digoxin Initiation after an Acute Heart Failure Episode and Its Association with Post-Discharge Outcomes: An International Multicenter Analysis. *Intern Emerg Med*. 2025;20(1):65-76. doi: 10.1007/s11739-024-03744-y.
486. Malik A, Masson R, Singh S, Wu WC, Packer M, Pitt B, et al. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(5):617-27. doi: 10.1016/j.jacc.2019.05.064.
487. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
488. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, et al. 2024 Update in Heart Failure. *ESC Heart Fail*. 2025;12(1):8-42. doi: 10.1002/ehf2.14857.
489. Witharana TN, Baral R, Vassiliou VS. Impact of Morphine Use in Acute Cardiogenic Pulmonary Oedema on Mortality Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2022;16:17539447221087587. doi: 10.1177/17539447221087587.
490. Domínguez-Rodríguez A, Hernandez-Vaquero D, Suero-Mendez C, Burillo-Putze G, Gil V, Calvo-Rodríguez R, et al. Midazolam versus Morphine in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema Patients with and without Atrial Fibrillation: Findings from the MIMO Trial. *Eur J Emerg Med*. 2023;30(2):78-84. doi: 10.1097/MEJ.0000000000001005.
491. Chioncel O, Metra M. Morphine in Acute Pulmonary Oedema: A Signal of Harm but More Questions than Answers. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1963-6. doi: 10.1002/ehf.2698.
492. Gaertner J, Fusi-Schmidhauser T, Stock S, Siemens W, Vennedey V. Effect of Opioids for Breathlessness in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart*. 2023;109(14):1064-71. doi: 10.1136/heartjnl-2022-322074.
493. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, Behar S, Shotan A, Sandach A, et al. Use of Intravenous Morphine for Acute Decompensated Heart Failure in Patients with and without Acute Coronary Syndromes. *Acute Card Care*. 2011;13(2):76-80. doi: 10.3109/17482941.2011.575165.
494. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1757-80. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.
495. Shantsila E, Koziel M, Lip GY. Anticoagulation versus Placebo for Heart Failure in Sinus Rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD003336. doi: 10.1002/14651858.CD003336.pub4.
496. Rivas A, Lauw MN, Schnabel RB, Crowther M, Van Spall HGC. Stroke and Thromboembolism in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm: A Matter of Risk Stratification? *Thromb Haemost*. 2022;122(6):871-8. doi: 10.1055/a-1745-2083.
497. Shantsila E, Lip GY. Antiplatelet versus Anticoagulation Treatment for Patients with Heart Failure in Sinus Rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD003333. doi: 10.1002/14651858.CD003333.pub3.
498. Damman K, Beldhuis IE, van der Meer P, Krikken JA, Coster JE, Nieuwland W, et al. Renal Function and Natriuresis-Guided Diuretic Therapy - A Pre-Specified Analysis from the PUSH-AHF Trial. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(6):1347-57. doi: 10.1002/ehf.3228.
499. Marques P, Blydt-Hansen M, Takano T, Ferreira JP, Tsoukas MA, Sharma A, et al. Systematic Review on the Management of Diuretic Resistance in Acute Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Disease. *Cardiorenal Med*. 2025;15(1):462-83. doi: 10.1159/000546520.
500. Siddiqi TJ, Packer M, Ezekowitz JA, Fonarow GC, Greene SJ, Kittleston M, et al. Diuretic Potentiation Strategies in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2025;13(1):14-27. doi: 10.1016/j.jchf.2024.09.017.
501. He X, Dong B, Liang W, Xue R, Zhao J, Wu Z, et al. Worsening of Renal Function Among Hospitalized Patients with Acute Heart Failure: Phenotyping, Outcomes, and Predictors. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(9):1619-30. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.06.016.
502. Pellegrino M, Villaschi A, Gasparini G, Maccallini M, Pinto G, Pini D. Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: Proposal for a New Urinary Sodium-Based Definition. *Int J Cardiol*. 2024;415:132456. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132456.
503. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and Monitoring of Patients with Acute Heart Failure Syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):32G-40G. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.019.

504. Ware LB, Matthay MA. Clinical Practice. Acute Pulmonary Edema. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2788-96. doi: 10.1056/NEJMcp052699.
505. Verghese GM, Ware LB, Matthay BA, Matthay MA. Alveolar Epithelial Fluid Transport and the Resolution of Clinically Severe Hydrostatic Pulmonary Edema. *J Appl Physiol.* 1999;87(4):1301-12. doi: 10.1152/jappl.1999.87.4.1301.
506. Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and Practical Approach to Non-Invasive Ventilation in Acute Heart Failure. *Eur Heart J.* 2018;39(1):17-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehx580.
507. Price S, Platz E, Cullen L, Tavazzi G, Christ M, Cowie MR, et al. Expert Consensus Document: Echocardiography and Lung Ultrasonography for the Assessment and Management of Acute Heart Failure. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(7):427-40. doi: 10.1038/nrcardio.2017.56.
508. Chouihed T, Hollinger A, Mebazaa A. Adjuvant Therapy in Acute Heart Failure. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):900-3. doi: 10.1007/s00134-017-5010-y.
509. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary Management of Acute Right Ventricular Failure: A Statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):226-41. doi: 10.1002/ehf.478.
510. Mazimba S, Welch TS, Mwansa H, Breathett KK, Kennedy JLW, Mihalek AD, et al. Haemodynamically Derived Pulmonary Artery Pulsatility Index Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Lung Circ.* 2019;28(5):752-60. doi: 10.1016/j.hlc.2018.04.280.
511. Stricagnoli M, Sciacaluga C, Mandoli CE, Rizzo L, Sisti N, Aboumarie HS, et al. Clinical, Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Right Heart Failure after LVAD Placement. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022;38(3):561-70. doi: 10.1007/s10554-021-02433-7.
512. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, Camus C, Suprin E, Jouannic I, et al. Effects of Epinephrine on Right Ventricular Function in Patients with Severe Septic Shock and Right Ventricular Failure: A Preliminary Descriptive Study. *Intensive Care Med.* 1997;23(6):664-70. doi: 10.1007/s001340050391.
513. Yuen T, Randhawa VK. Oxygenated Right Ventricular Assist Device (OxyRVAD): The Right Bridge for Severe Respiratory and Right Ventricular Failure? *Can J Cardiol.* 2024;40(9):1742-4. doi: 10.1016/j.cjca.2024.04.019.
514. Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, Eiskjær H, Mangner N, Polzin A, et al. Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1382-93. doi: 10.1056/NEJMoa2312572.
515. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, Pathophysiology and Contemporary Management of Cardiogenic Shock - A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1315-41. doi: 10.1002/ehf.1922.
516. Cyrille-Superville N, Rao SD, Feliberti JP, Patel PA, Swayampakala K, Sinha SS, et al. PREDICT HF: Risk Stratification in Advanced Heart Failure Using Novel Hemodynamic Parameters. *Clin Cardiol.* 2024;47(6):e24277. doi: 10.1002/clc.24277.
517. Khraishah H, Daher R, Garelnabi M, Karere G, Welty FK. Sex, Racial, and Ethnic Disparities in Acute Coronary Syndrome: Novel Risk Factors and Recommendations for Earlier Diagnosis to Improve Outcomes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(8):1369-83. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.319370.
518. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI Clinical Expert Consensus Statement on the Classification of Cardiogenic Shock: This Document was Endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(1):29-37. doi: 10.1002/ccd.28329.
519. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999;341(9):625-34. doi: 10.1056/NEJM199908263410901.
520. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1287-96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410.
521. Lewey J, Choudhry NK. The Current State of Ethnic and Racial Disparities in Cardiovascular Care: Lessons from the Past and Opportunities for the Future. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(10):530. doi: 10.1007/s11886-014-0530-3.
522. Ferry AV, Anand A, Strachan FE, Mooney L, Stewart SD, Marshall L, et al. Presenting Symptoms in Men and Women Diagnosed with Myocardial Infarction Using Sex-Specific Criteria. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(17):e012307. doi: 10.1161/JAHA.119.012307.
523. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2007;116(13):1482-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.
524. Lam PH, Packer M, Fonarow GC, Faselis C, Allman RM, Morgan CJ, et al. Early Effects of Starting Doses of Enalapril in Patients with Chronic Heart Failure in the SOLVD Treatment Trial. *Am J Med.* 2020;133(2):e25-e31. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.06.053.
525. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et al. Effects of Initiating Carvedilol in Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results from the COPERNICUS Study. *JAMA.* 2003;289(6):712-8. doi: 10.1001/jama.289.6.712.
526. Bedrouni W, Sharma A, Pitt B, Lam CSP, Ni J, Ferreira JP, et al. Timing of Statistical Benefit of Mineralocorticoid Receptor Antagonists among Patients with Heart Failure and Post-Myocardial Infarction. *Circ Heart Fail.* 2022;15(10):e009295. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009295.
527. Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, Murphy SA, Verma S, Inzucchi SE, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(5):499-507. doi: 10.1001/jamacardio.2020.7585.
528. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143(4):326-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
529. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Pilot Study on the Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):713-22. doi: 10.1002/ehf.1713.
530. Cox ZL, Collins SP, Hernandez GA, McRae AT 3rd, Davidson BT, Adams K, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(14):1295-306. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.009.
531. 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.
532. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drodz J, et al. Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency at Discharge after Acute Heart Failure: A Multicentre, Double-Blind, Randomised, Controlled Trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
533. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous Ferric Derisomaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency in the UK (IRONMAN): An Investigator-Initiated, Prospective, Randomised, Open-Label, Blinded-Endpoint Trial. *Lancet.* 2022;400(10369):2199-209. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9.

534. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure: Predict or Prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435.
535. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, et al. Diagnoses and Timing of 30-Day Readmissions after Hospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia. *JAMA*. 2013;309(4):355-63. doi: 10.1001/jama.2012.216476.
536. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Relationship between Early Physician Follow-Up and 30-Day Readmission among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure. *JAMA*. 2010;303(17):1716-22. doi: 10.1001/jama.2010.533.
537. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, Steimle AE, Go AS. Post-Discharge Follow-Up Characteristics Associated with 30-Day Readmission after Heart Failure Hospitalization. *Med Care*. 2016;54(4):365-72. doi: 10.1097/MLR.0000000000000492.
538. Lee KK, Thomas RC, Tan TC, Leong TK, Steimle A, Go AS. The Heart Failure Readmission Intervention by Variable Early Follow-up (THRIVE) Study: A Pragmatic Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(10):e006553. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006553.
539. Assad J, Femia G, Pender P, Badie T, Rajaratnam R. Takotsubo Syndrome: A Review of Presentation, Diagnosis and Management. *Clin Med Insights Cardiol*. 2022;16:11795468211065782. doi: 10.1177/11795468211065782.
540. Cammann VL, Szawan KA, Stähli BE, Kato K, Budnik M, Wischnewsky M, et al. Age-Related Variations in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(16):1869-77. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.057.
541. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis - 2022. *Arq Bras Cardiol*. 2022;119(1):143-211. doi: 10.36660/abc.20220412.
542. Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT, Aggarwal NR, Basso C, Bhavne NM, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Strategies and Criteria for the Diagnosis and Management of Myocarditis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(4):391-431. doi: 10.1016/j.jacc.2024.10.080.
543. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
544. Dias A, Gil IJN, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, et al. Takotsubo Syndrome: State-of-the-Art Review by an Expert Panel - Part 2. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(2):153-66. doi: 10.1016/j.carrev.2018.11.016.
545. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Early β -Blocker Use and in-Hospital Mortality in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart*. 2016;102(13):1029-35. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308712.
546. Raposeiras-Roubín S, Núñez-Gil JJ, Jamhour K, Abu-Assi E, Conty DA, Vedia O, et al. Long-Term Prognostic Impact of Beta-Blockers in Patients with Takotsubo Syndrome: Results from the RETAKO Registry. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(3):237-46. doi: 10.1016/j.repc.2022.02.010.
547. Silverio A, Parodi G, Scudiero F, Bossone E, Di Maio M, Vriz O, et al. Beta-Blockers are Associated with Better Long-Term Survival in Patients with Takotsubo Syndrome. *Heart*. 2022;108(17):1369-76. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320543.
548. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Fanelli M, Musaico F, Tarantino N, et al. Hemodynamic Effects, Safety, and Feasibility of Intravenous Esmolol Infusion during Takotsubo Cardiomyopathy with Left Ventricular Outflow Tract Obstruction: Results from a Multicenter Registry. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(3):161-6. doi: 10.1111/1755-5922.12182.
549. Ansari U, El-Battrawy I, Fastner C, Behnes M, Sattler K, Huseynov A, et al. Clinical Outcomes Associated with Catecholamine Use in Patients Diagnosed with Takotsubo Cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):54. doi: 10.1186/s12872-018-0784-6.
550. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Ienco V, Carpanzano G, Lodispoto M, et al. Safety and Feasibility of Levosimendan Administration in Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Series. *Cardiovasc Ther*. 2013;31(6):e133-7. doi: 10.1111/1755-5922.12047.
551. Yaman M, Arslan U, Kaya A, Akyol A, Ozturk F, Okudan YE, et al. Levosimendan Accelerates Recovery in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy. *Cardiol J*. 2016;23(6):610-5. doi: 10.5603/CJ.a2016.0100.
552. Santoro F, Núñez Gil JJ, Stiermaier T, El-Battrawy I, Moeller C, Guerra F, et al. Impact of Intra-Aortic Balloon Counterpulsation on All-Cause Mortality among Patients with Takotsubo Syndrome Complicated by Cardiogenic Shock: Results from the German-Italian-Spanish (GEIST) Registry. *Eur Heart J Open*. 2023;3(1):oead003. doi: 10.1093/ehjopen/oead003.
553. Mariani S, Richter J, Pappalardo F, Böhölváček J, Lorusso R, Schmitt JD, et al. Mechanical Circulatory Support for Takotsubo Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2020;316:31-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.033.
554. Napierkowski S, Banerjee U, Anderson HV, Charitakis K, Madjid M, Smalling RW, et al. Trends and Impact of the Use of Mechanical Circulatory Support for Cardiogenic Shock Secondary to Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2021;139:28-33. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.047.
555. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients with Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 2018;138(11):1088-99. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319.
556. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, et al. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(6):e69-e92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000745.
557. Kondo T, Okumura T, Shibata N, Imaizumi T, Dohi K, Izawa H, et al. Differences in Prognosis and Cardiac Function According to Required Percutaneous Mechanical Circulatory Support and Histological Findings in Patients with Fulminant Myocarditis: Insights from the CHANGE PUMP 2 Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(4):e023719. doi: 10.1161/JAHA.121.023719.
558. Huang F, Ammirati E, Ponnaiah M, Montero S, Raimbault V, Abrams D, et al. Fulminant Myocarditis Proven by Early Biopsy and Outcomes. *Eur Heart J*. 2023;44(48):5110-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehad707.
559. Francone M, Aquaro GD, Barison A, Castelletti S, Cobelli F, Lazzari M, et al. Appropriate use Criteria for Cardiovascular MRI: SIC - SIRM Position Paper Part 2 (Myocarditis, Pericardial Disease, Cardiomyopathies and Valvular Heart Disease). *J Cardiovasc Med*. 2021;22(7):515-29. doi: 10.2459/JCM.0000000000001170.
560. Sinha SS, Morrow DA, Kapur NK, Kataria R, Roswell RO. 2025 Concise Clinical Guidance: An ACC Expert Consensus Statement on the Evaluation and Management of Cardiogenic Shock: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(16):1618-41. doi: 10.1016/j.jacc.2025.02.018.
561. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic Giant-Cell Myocarditis--Natural History and Treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1997;336(26):1860-6. doi: 10.1056/NEJM199706263362603.
562. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, Edwards WD, Starling RC, Deng MC, et al. Usefulness of Immunosuppression for Giant Cell Myocarditis. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1535-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.07.041.
563. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2363-75. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.023.
564. Techasatien W, Gozun M, Vo K, Yokoyama J, Nagamine T, Shah P, et al. Eosinophilic Myocarditis: Systematic Review. *Heart*. 2024;110(10):687-93. doi: 10.1136/heartjnl-2023-323225.
565. Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Immunosuppressive Therapy in Virus-Negative Inflammatory Cardiomyopathy: 20-Year Follow-Up of the TIMIC Trial. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3463-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehac348.
566. Merken J, Hazebroek M, van Paassen P, Verdonschot J, van Empel V, Knackstedt C, et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short-

- and Long-Term Prognosis in Patients with Virus-Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):e004228. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
567. Vishram-Nielsen JKK, Foroutan F, Rizwan S, Peck SS, Bodack J, Orchanian-Cheff A, et al. Patients with Fulminant Myocarditis Supported with Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Short-Term Mortality and Impact of Risk Factors. *Heart Fail Rev.* 2023;28(2):347-57. doi: 10.1007/s10741-022-10277-z.
568. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, Ezekowitz JA, Lam CSP, Lund LH, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(4):413-24. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.023.
569. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail.* 2020;13(6):e007132. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
570. Andrade FA, Monferdini L, Vieira JL. How to Change the Medical History of Patients with Heart Failure and Recurrent Hospitalizations? *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2023;3(2):e20230092. doi: 10.36660/abchf.20230092.
571. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):252-9. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5250.
572. 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.
573. Metra M, Dinatolo E, Dasseni N. The New Heart Failure Association Definition of Advanced Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2019;5(1):5-8. doi: 10.15420/cfr.2018.43.1.
574. Vieira JL, Ventura HO, Mehra MR. Mechanical Circulatory Support Devices in Advanced Heart Failure: 2020 and Beyond. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):630-9. doi: 10.1016/j.pcad.2020.09.003.
575. Marcondes-Braga FG, Vieira JL, Souza JD Neto, Calado G, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, et al. Emerging Topics in Heart Failure: Contemporaneous Management of Advanced Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(6):1193-6. doi: 10.36660/abc.20201194.
576. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):523-36. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014.
577. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):535-41. doi: 10.1016/j.healun.2009.02.015.
578. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arnan A, Delgado-Jimenez J, et al. Preoperative INTERMACS Profiles Determine Postoperative Outcomes in Critically Ill Patients Undergoing Emergency Heart Transplantation: Analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):763-72. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000237.
579. Goldstein DJ, Meyns B, Xie R, Cowger J, Pettit S, Nakatani T, et al. Third Annual Report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry: A Comparison of Centrifugal and Axial Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(4):352-63. doi: 10.1016/j.healun.2019.02.004.
580. Kittleson MM, Shah P, Lala A, McLean RC, Pamboukian S, Horstmannshof DA, et al. INTERMACS Profiles and Outcomes of Ambulatory Advanced Heart Failure Patients: A Report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(1):16-26. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.017.
581. Morris AA, Khazanie P, Drazner MH, Albert NM, Breathett K, Cooper LB, et al. Guidance for Timely and Appropriate Referral of Patients with Advanced Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(15):e238-50. doi: 10.1161/CIR.0000000000001016.
582. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation Listing Criteria for Heart Transplantation: A 10-Year Update. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(1):1-23. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
583. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced Heart Failure: A Position Statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35. doi: 10.1002/ehf.1236.
584. Baumwoll J. "I Need Help"-A Mnemonic to Aid Timely Referral in Advanced Heart Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(5):593-4. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.010.
585. Pagnesi M, Ghiraldin D, Vizzardi E, Chiarito M, Stolfo D, Baldetti L, et al. Detailed Assessment of the "I Need Help" Criteria in Patients with Heart Failure: Insights from the HELP-HF Registry. *Circ Heart Fail.* 2023;16(12):e011003. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011003.
586. Bisol RV, Clausell N, Vieira JL, Bacal F, Lopes RD, Goldraich LA. Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology as a New Subspecialty in Latin America: Challenges and Opportunities Based on a Brazilian Survey Study. *J Card Fail.* 2024;30(3):520-2. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.12.014.
587. Blumer V, Kittleson MM, Teerlink JR, Drazner MH, Walsh MN, Gorodeski EZ, et al. A Roadmap to Reinvigorating Training Pathways Focused on the Care of Patients with Heart Failure: Shifting from Failure to Function. *J Card Fail.* 2023;29(4):527-30. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.12.009.
588. Batchelor WB, Anwaruddin S, Wang DD, Perpetua EM, Krishnaswami A, Velagapudi P, et al. The Multidisciplinary Heart Team in Cardiovascular Medicine: Current Role and Future Challenges. *JACC Adv.* 2023;2(1):100160. doi: 10.1016/j.jacadv.2022.100160.
589. Westenbrink BD, Brugs JJ, McDonagh TA, Filippatos G, Ruschitzka F, van Laake LW. Heart Failure Specialization in Europe. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):347-9. doi: 10.1002/ehf.506.
590. Luk A, Wang VN, Almazroa L, Foroutan F, Huebener N, Hillyer AG, et al. Management of Acute Decompensated Heart Failure in the Cardiac Intensive Care Unit: The Importance of Co-management with a Heart Failure Specialist. *CJC Open.* 2020;2(4):229-35. doi: 10.1016/j.cjco.2020.02.010.
591. Moghaddam N, van Diepen S, So D, Lawler PR, Fordyce CB. Cardiogenic Shock Teams and Centres: A Contemporary Review of Multidisciplinary Care for Cardiogenic Shock. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):988-98. doi: 10.1002/ehf2.13180.
592. Cannata A, Mizani MA, Bromage DI, Piper SE, Hardman SMC, Sudlow C, et al. Heart Failure Specialist Care and Long-Term Outcomes for Patients Admitted with Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2025;13(3):402-13. doi: 10.1016/j.jchf.2024.06.013.
593. Rohde LE. Is There Room for Sacubitril-Valsartan in the Treatment of Advanced Heart Failure? *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2022;2(2):192-4. doi: 10.36660/abchf.20220029.
594. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, et al. Effect of Treatment with Sacubitril/Valsartan in Patients with Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(1):17-25. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4567.
595. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, McIntyre HF, Reyes A, Majercak I, et al. Initiating Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure: Results of TITRATION, a Double-Blind, Randomized Comparison of Two Up-titration Regimens. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1193-202. doi: 10.1002/ehf.548.
596. Stevenson LW, Ross HJ, Rathman LD, Boehmer JP. Remote Monitoring for Heart Failure Management at Home. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(23):2272-91. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.010.
597. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A Multidisciplinary Intervention to Prevent the Readmission of Elderly Patients with Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1995;333(18):1190-5. doi: 10.1056/NEJM199511023331806.
598. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary Strategies for the Management of Heart Failure Patients at High Risk for Admission: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):810-9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.055.

599. Zile MR, Bennett TD, Sutton MSJ, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from Chronic Compensated to Acute Decompensated Heart Failure: Pathophysiological Insights Obtained from Continuous Monitoring of Intracardiac Pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783910.
600. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless Pulmonary Artery Haemodynamic Monitoring in Chronic Heart Failure: A Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
601. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, et al. Sustained Efficacy of Pulmonary Artery Pressure to Guide Adjustment of Chronic Heart Failure Therapy: Complete Follow-Up Results from the CHAMPION Randomised Trial. *Lancet*. 2016;387(10017):453-61. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00723-0.
602. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, Bourge RC, Bauman JG, Ginn G, et al. Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(15):1875-86. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.010.
603. Lindenfeld J, Costanzo MR, Zile MR, Ducharme A, Troughton R, Maisel A, et al. Implantable Hemodynamic Monitors Improve Survival in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(6):682-94. doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.030.
604. Böhm M, Drexler H, Oswald H, Rybak K, Bosch R, Butter C, et al. Fluid Status Telemedicine Alerts for Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *Eur Heart J*. 2016;37(41):3154-63. doi: 10.1093/eurheartj/ehw099.
605. Bensimhon D, Alali SA, Curran L, Gelbart E, Garman DWV, Taylor R, et al. The Use of the Reds Noninvasive Lung Fluid Monitoring System to Assess Readiness for Discharge in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure: A Pilot Study. *Heart Lung*. 2021;50(1):59-64. doi: 10.1016/j.hrtlung.2020.07.003.
606. Freitas AF Jr, Silveira FS, Conceição-Souza GE, Canesin MF, Schwartzmann PV, Bernardes-Pereira S, et al. Emerging Topics in Heart Failure: The Future of Heart Failure: Telemonitoring, Wearables, Artificial Intelligence and Learning in the Post-Pandemic Era. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Dec;115(6):1190-2. doi: 10.36660/abc.20201127.
607. Wattanachayakul P, Kittipibul V, Salah HM, Yaku H, Nuñez J, De la Espriella R, et al. Non-Invasive Heart Failure Monitoring: Leveraging Smart Scales and Digital Biomarkers to Improve Heart Failure Outcomes. *Heart Fail Rev*. 2024;29(5):1145-56. doi: 10.1007/s10741-024-10426-6.
608. Møller JE, Thiele H, Morrow D, Kjærgaard J, Hassager C. Mechanical Circulatory Support: When, How, and for Whom. *Eur Heart J*. 2025;46(16):1480-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehae925.
609. Malick W, Fried JA, Masoumi A, Nair A, Zuber A, Huang A, et al. Comparison of the Hemodynamic Response to Intra-Aortic Balloon Counterpulsation in Patients with Cardiogenic Shock Resulting from Acute Myocardial Infarction versus Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2019;124(12):1947-53. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.016.
610. Baldetti L, Pagnesi M, Gramegna M, Belletti A, Beneduce A, Pazzanese V, et al. Intra-Aortic Balloon Pumping in Acute Decompensated Heart Failure with Hypoperfusion: From Pathophysiology to Clinical Practice. *Circ Heart Fail*. 2021;14(11):e008527. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008527.
611. Al Rameni D, Patel MK, Armas IAS, Akay MH, Marwan JF, Kar B, et al. Open Surgical Insertion of TandemHeart Device for Left Ventricular Unloading. *ASAIO J*. 2023;69(10):e437-40. doi: 10.1097/MAT.0000000000001981.
612. Mastoris I, Tonna JE, Hu J, Sauer AJ, Haglund NA, Rycus P, et al. Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridge to Replacement Therapies in Cardiogenic Shock: Insights from the Extracorporeal Life Support Organization. *Circ Heart Fail*. 2022;15(1):e008777. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008777.
613. Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1286-97. doi: 10.1056/NEJMoa2307227.
614. Grandin EW, Nunez JJ, Willar B, Kennedy K, Rycus P, Tonna JE, et al. Mechanical Left Ventricular Unloading in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(13):1239-50. doi: 10.1016/j.jacc.2022.01.032.
615. Schrage B, Becher PM, Bernhardt A, Bezerra H, Blankenberg S, Brunner S, et al. Left Ventricular Unloading is Associated with Lower Mortality in Patients with Cardiogenic Shock Treated with Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results from an International, Multicenter Cohort Study. *Circulation*. 2020;142(22):2095-106. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048792.
616. Tsyganenko D, Gromann TW, Schoenrath F, Mueller M, Mulzer J, Starck C, et al. Predictors of Mid-Term Outcomes in Patients Undergoing Implantation of a Ventricular Assist Device Directly after Extracorporeal Life Support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55(4):773-9. doi: 10.1093/ejcts/ezy351.
617. Takeda K, Garan AR, Ando M, Han J, Topkara VK, Kurlansky P, et al. Minimally Invasive CentriMag Ventricular Assist Device Support Integrated with Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock Patients: A Comparison with Conventional CentriMag Biventricular Support Configuration. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(6):1055-61. doi: 10.1093/ejcts/ezx189.
618. Davis LM, Lee MGY, Sheridan BJ, d'Udekem Y, Brizard CP, Konstantinov IE, et al. Berlin Heart EXCOR Support in the First Year of Life: A Single Centre Experience. *Heart Lung Circ*. 2021;30(3):446-53. doi: 10.1016/j.hlc.2020.05.104.
619. Geller BJ, Sinha SS, Kapur NK, Bakitas M, Balsam LB, Chikwe J, et al. Escalating and De-Escalating Temporary Mechanical Circulatory Support in Cardiogenic Shock: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(6):e50-e68. doi: 10.1161/CIR.0000000000001076.
620. Morici N, Marini C, Sacco A, Tavazzi G, Saia F, Palazzini M, et al. Intra-Aortic Balloon Pump for Acute-on-Chronic Heart Failure Complicated by Cardiogenic Shock. *J Card Fail*. 2022;28(7):1202-16. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.11.009.
621. Huang AL, Fried JA, Malick W, Topkara V, DeFilippis EM, Haythe J, et al. Predictors of Hemodynamic Response to Intra-Aortic Balloon Pump Therapy in Patients with Acute Decompensated Heart Failure and Cardiogenic Shock. *J Invasive Cardiol*. 2021;33(4):E275-80. doi: 10.25270/jic/20.00473.
622. Yildiz O, Aslan G, Demirozu ZT, Yenigun CD, Yazicioglu N. Evaluation of Resting Cardiac Power Output as a Prognostic Factor in Patients with Advanced Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2017;120(6):973-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.06.028.
623. Clothier JS, Kobsa S, Praeger J, Bojko M, Dhillon A, Vaidya A, et al. Impella 5.5 Bridge to Heart Transplant: An Institutional Series and a Closer Look at Device Removal Technique. *ASAIO J*. 2024;70(10):841-7. doi: 10.1097/MAT.0000000000002193.
624. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno C, et al. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1386-95. doi: 10.1056/NEJMoa1800866.
625. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1618-27. doi: 10.1056/NEJMoa1900486.
626. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, Cowger JA, Hall S, Salerno CT, et al. Five-Year Outcomes in Patients with Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA*. 2022;328(12):1233-42. doi: 10.1001/jama.2022.16197.
627. Meyer DM, Nayak A, Wood KL, Blumer V, Schettler S, Salerno C, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2024 Annual Report: Focus on Outcomes in Younger Patients. *Ann Thorac Surg*. 2025;119(1):34-58. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.10.003.
628. Mehra MR, Netuka I, Uriel N, Katz JN, Pagani FD, Jorde UP, et al. Aspirin and Hemocompatibility Events with a Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure: The ARIES-HM3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(22):2171-81. doi: 10.1001/jama.2023.23204.

629. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1009-17. doi: 10.1056/NEJMoa071098.
630. Hsieh EM, Thuita L, McNamara DM, Rogers JC, Valapour M, Goldberg LR, et al. Variables of Importance in the Scientific Registry of Transplant Recipients Database Predictive of Heart Transplant Waitlist Mortality. *Am J Transplant*. 2019;19(7):2067-76. doi: 10.1111/ajt.15265.
631. Hashim T, Sanam K, Revilla-Martinez M, Morgan CJ, Tallaj JA, Pamboukian SV, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Intravenous Inotropic Therapy in Advanced Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2015;8(5):880-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001778.
632. Santangeli P, Rame JE, Birati EY, Marchlinski FE. Management of Ventricular Arrhythmias in Patients with Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1842-60. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.047.
633. Nadruz W Jr, West E, Sengeløv M, Santos M, Groarke JD, Forman DE, et al. Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure with Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006000. doi: 10.1161/JAHA.117.006000.
634. Hsieh EM, Rogers JC, McNamara DM, Taylor DO, Starling RC, Blackstone EH, et al. Does Survival on the Heart Transplant Waiting List Depend on the Underlying Heart Disease? *JACC Heart Fail*. 2016;4(9):689-97. doi: 10.1016/j.jchf.2016.03.010.
635. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, Edwards WD, Tajik AJ. Clinical Profile and Outcome of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;101(21):2490-6. doi: 10.1161/01.cir.101.21.2490.
636. Rowin EJ, Maron BJ, Abt P, Kiernan MS, Vest A, Costantino F, et al. Impact of Advanced Therapies for Improving Survival to Heart Transplant in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;121(8):986-96. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.044.
637. Cisneros JZ, Stehlik J, Selzman CH, Drakos SG, McKellar SH, Wever-Pinzon O. Outcomes in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Awaiting Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2018;11(3):e004378. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004378.
638. Lee MS, Zimmer R, Kobashigawa J. Long-Term Outcomes of Orthotopic Heart Transplantation for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Transplant Proc*. 2014;46(5):1502-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.12.052.
639. Sridharan L, Wayda B, Truby LK, Latif F, Restaino S, Takeda K, et al. Mechanical Circulatory Support Device Utilization and Heart Transplant Waitlist Outcomes in Patients with Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2018;11(3):e004665. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004665.
640. Kraus MJ, Smits JM, Meyer AL, Strelencic A, van Kins A, Boeken U, et al. Outcomes in Patients with Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation: The Eurotransplant Experience. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42(6):778-85. doi: 10.1016/j.healun.2023.01.001.
641. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Intersens Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22-31. doi: 10.1056/NEJMoa1716793.
642. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
643. Griffin JM, Baughan E, Rosenblum H, Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Surveillance for Disease Progression of Transthyretin Amyloidosis after Heart Transplantation in the Era of Novel Disease Modifying Therapies. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(2):199-207. doi: 10.1016/j.healun.2021.10.007.
644. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46-58. doi: 10.1056/NEJMoa2028631.
645. Barrett CD, Alexander KM, Zhao H, Haddad F, Cheng P, Liao R, et al. Outcomes in Patients with Cardiac Amyloidosis Undergoing Heart Transplantation. *JACC Heart Fail*. 2020;8(6):461-8. doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.013.
646. Peled Y, Ducharme A, Kittleson M, Bansal N, Stehlik J, Amdani S, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Evaluation and Care of Cardiac Transplant Candidates-2024. *J Heart Lung Transplant*. 2024;43(10):1529-1628.e54. doi: 10.1016/j.healun.2024.05.010.
647. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Piña IL, et al. Variables Measured during Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(7):780-9. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.050.
648. Matkovic M, Milicevic V, Bilbija I, Aleksic N, Cubrilo M, Nestorovic E, et al. Pulmonary Artery Hypertension as A Risk Factor for Long-Term Survival after Heart Transplantation. *Heart Surg Forum*. 2021;24(3):E544-9. doi: 10.1532/hf.3789.
649. Nguyen LS, Coutance G, Ouldamar S, Zahr N, Brechot N, Galeone A, et al. Performance of Existing Risk Scores Around Heart Transplantation: Validation Study in a 4-Year Cohort. *Transpl Int*. 2018;31(5):520-30. doi: 10.1111/tri.13122.
650. Chang YK, Kaplan H, Geng Y, Mo L, Philip J, Collins A, et al. Referral Criteria to Palliative Care for Patients with Heart Failure: A Systematic Review. *Circ Heart Fail*. 2020;13(9):e006881. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006881.
651. Salomon S, Frankel H, Chuang E, Eti S, Selwyn P. Implementing Routine Palliative Care Consultation Before LVAD Implantation: A Single Center Experience. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(5):1350-5. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.12.490.
652. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(3):131-47. doi: 10.1038/nrcardio.2015.191.
653. Kotecha D, Lam CS, van Veldhuisen DJ, van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2217-28. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.048.
654. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic Relevance of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure on Long-Term Treatment with Beta-Blockers: Results from COMET. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1303-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehi166.
655. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, Desai AS, Dickstein K, Packer M, et al. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2490-500. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.027.
656. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
657. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction as a Predictor of the First Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation in 840 Elderly Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1636-44. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02373-2.
658. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure Survey Programme-- A Survey on the Quality of Care among Patients with Heart Failure in Europe. Part 1: Patient Characteristics and Diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-63. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00823-0.
659. Camm AJ, Savelieva I. Atrial Fibrillation: Advances and Perspectives. *Dialog Cardiovasc Med*. 2003;8:183-202.
660. Crijns HJ, Tjeerdsma G, Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP, et al. Prognostic Value of the Presence and Development of Atrial Fibrillation in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2000;21(15):1238-45. doi: 10.1053/euhj.1999.2107.
661. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667-77. doi: 10.1056/NEJMoa0708789.

662. Smit MD, Moes ML, Maass AH, Achekar ID, van Geel PP, Hillege HL, et al. The Importance of Whether Atrial Fibrillation or Heart Failure Develops First. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(9):1030-40. doi: 10.1093/eurjhf/hfs097.
663. Teppo K, Lip GYH, Airaksinen KEJ, Halminen O, Haukka J, Putaala J, et al. Comparing CHA2DS2-VA and CHA2DS2-VASc Scores for Stroke Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation: A Temporal Trends Analysis from the Retrospective Finnish AntiCoagulation in Atrial Fibrillation (FinACAF) Cohort. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;43:100967. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.100967.
664. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomised Trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
665. van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3314-414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
666. Oliva A, Ioppolo AM, Chiarito M, Cremonesi A, Azzano A, Micciché E, et al. Left Atrial Appendage Closure Compared with Oral Anticoagulants for Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(16):e034815. doi: 10.1161/JAHA.124.034815.
667. van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-73. doi: 10.1056/NEJMoa1001337.
668. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(24):2885-96. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.001.
669. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol Alone or in Combination with Digoxin for the Management of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(11):1944-51. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.020.
670. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, Kypta A, Leisch F. Effects of a High Dose Intravenous Bolus Amiodarone in Patients with Atrial Fibrillation and a Rapid Ventricular Rate. *Int J Cardiol.* 2006;110(1):27-32. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.06.048.
671. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(24):2497-508. doi: 10.1001/jama.2020.23138.
672. Lopes RD, Rordorf R, Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(10):1063-74. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
673. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical Outcomes after Ablation and Pacing Therapy for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Circulation.* 2000;101(10):1138-44. doi: 10.1161/01.cir.101.10.1138.
674. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, Anselme F, Landolina M, Martinez-Ferrer JB, et al. Atrioventricular Junction Ablation in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Cardiac Resynchronization Therapy: Positive Impact on Ventricular Arrhythmias, Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapies and Hospitalizations. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(10):1472-81. doi: 10.1002/ehfj.1117.
675. Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, et al. A Novel Pacing Strategy with Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block. *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1736.e1-1736.e3. doi: 10.1016/j.cjca.2017.09.013.
676. Teixeira RA, Fagundes AA, Baggio JM Jr, Oliveira JC, Medeiros PTJ, Valdigem BP, et al. Brazilian Guidelines for Cardiac Implantable Electronic Devices - 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(1):e20220892. doi: 10.36660/abc.20220892.
677. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
678. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324(12):781-8. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
679. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, Aikar S, Mukherjee D. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes with Dronedrone in Patients with Atrial Fibrillation or Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2012;110(4):607-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.034.
680. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral Amiodarone Increases the Efficacy of Direct-Current Cardioversion in Restoration of Sinus Rhythm in Patients with Chronic Atrial Fibrillation. *Eur Heart J.* 2000;21(1):66-73. doi: 10.1053/euhj.1999.1734.
681. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous Conversion and Maintenance of Sinus Rhythm by Amiodarone in Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation: Observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998;98(23):2574-9. doi: 10.1161/01.cir.98.23.2574.
682. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ 3rd, Casey TP, Luckett CR, Henry WL. Amiodarone for Maintenance of Sinus Rhythm after Conversion of Atrial Fibrillation in the Setting of a Dilated Left Atrium. *Am J Cardiol.* 1987;60(7):572-5. doi: 10.1016/0002-9149(87)90307-9.
683. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.
684. van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1834-40. doi: 10.1056/NEJMoa021375.
685. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, et al. Ablation versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients with Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results from the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation.* 2016;133(17):1637-44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019406.
686. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1707855.
687. Cui Y, Yao J, Zhang J, Liu Z, Chen T, Zhou Y. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Left Ventricular Ejection Fraction $\leq$ 45%: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(1):e20230214. doi: 10.36660/abc.20230214.
688. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, Crijns HJGM, Costard-Jaeckle A, Bergau L, et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2023;389(15):1380-9. doi: 10.1056/NEJMoa2306037.
689. Joza J, Burri H, Andrade JG, Linz D, Ellenbogen KA, Vernoooy K. Atrioventricular Node Ablation for Atrial Fibrillation in the Era of Conduction System Pacing. *Eur Heart J.* 2024;45(46):4887-901. doi: 10.1093/eurheartj/ehae656.
690. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Left Ventricular-Based Cardiac Stimulation Post AV Nodal Ablation Evaluation (the PAVE Study). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(11):1160-5. doi: 10.1111/j.1540-8167.2005.50062.x.
691. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between Burden of Premature Ventricular Complexes and Left

- Ventricular Function. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):865-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.03.036.
692. Penela D, Van Huls Van Taxis C, Aguinaga L, Fernández-Armenta J, Mont L, et al. Neurohormonal, Structural, and Functional Recovery Pattern after Premature Ventricular Complex Ablation is Independent of Structural Heart Disease Status in Patients with Depressed Left Ventricular Ejection Fraction: A Prospective Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1195-202. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.012.
693. Lavallaz JDF, Mézier J, Mertz L, Mannhart D, Serban T, Knecht S, et al. Risk Factors for the Development of Premature Ventricular Complex-Induced Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;66(5):1145-63. doi: 10.1007/s10840-022-01421-8.
694. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of Beta-Blockers, Amiodarone Plus Beta-Blockers, or Sotalol for Prevention of Shocks from Implantable Cardioverter Defibrillators: The OPTIC Study: A Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295(2):165-71. doi: 10.1001/jama.295.2.165.
695. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med*. 2016;375(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1513614.
696. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, Chun KJ, Park KM, On YK, et al. Clinical Features, Predictors, and Long-Term Prognosis of Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):643-51. doi: 10.1002/ehf.1427.
697. Vijayaraman P, Herweg B, Ellenbogen KA, Gajek J. His-Optimized Cardiac Resynchronization Therapy to Maximize Electrical Resynchronization: A Feasibility Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(2):e006934. doi: 10.1161/CIRCEP.118.006934.
698. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, Durr B, Naperkowski A, Sun H, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2319-30. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.048.
699. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-Being in Patients with Heart Failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA*. 2000;283(10):1295-302. doi: 10.1001/jama.283.10.1295.
700. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation*. 2002;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
701. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2000;342(3):145-53. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
702. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59. doi: 10.1056/NEJMoa0801317.
703. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
704. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
705. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Relationship between Ivabradine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction with Limiting Angina: A Subgroup Analysis of the Randomized, Controlled BEAUTIFUL Trial. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2337-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehp358.
706. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
707. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of Amlodipine on Morbidity and Mortality in Severe Chronic Heart Failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1107-14. doi: 10.1056/NEJM199610103351504.
708. Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam MA, Moe G, O'Connor C, et al. Effect of Amlodipine on the Survival of Patients with Severe Chronic Heart Failure Due to a Nonischemic Cardiomyopathy: Results of the PRAISE-2 Study (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2). *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):308-14. doi: 10.1016/j.jchf.2013.04.004.
709. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials in Heart Failure. *Heart*. 2011;97(4):278-86. doi: 10.1136/hrt.2010.208751.
710. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, et al. Trimetazidine Improves Left Ventricular Function and Quality of Life in Elderly Patients with Coronary Artery Disease. *Eur Heart J*. 2004;25(20):1814-21. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.034.
711. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, et al. Additional Use of Trimetazidine in Patients with Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):913-22. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.027.
712. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem Increases Late-Onset Congestive Heart Failure in Postinfarction Patients with Early Reduction in Ejection Fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation*. 1991;83(1):52-60. doi: 10.1161/01.cir.83.1.52.
713. Lettino M, Leonardi S, De Maria E, Halvorsen S. Antiplatelet and Antithrombotic Treatment for Secondary Prevention in Ischaemic Heart Disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(3_suppl):61-70. doi: 10.1177/2047487317707854.
714. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa050461.
715. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
716. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiadu M, et al. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332-42. doi: 10.1056/NEJMoa1808848.
717. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Patients with Heart Failure and Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2019;140(7):529-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039609.
718. Howlett JG, Stebbins A, Petrie MC, Jhund PS, Castelvecchio S, Cherniavsky A, et al. CABG Improves Outcomes in Patients with Ischemic Cardiomyopathy: 10-Year Follow-Up of the STICH Trial. *JACC Heart Fail*. 2019;7(10):878-87. doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.018.
719. Ryan M, Taylor D, Dodd M, Spertus JA, Kosiborod MN, Shaikat A, et al. Effect of PCI on Health Status in Ischemic Left Ventricular Dysfunction: Insights from REVIVED-BCIS2. *JACC Heart Fail*. 2024;12(9):1553-62. doi: 10.1016/j.jchf.2024.03.010.
720. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, et al. Coronary Artery Bypass Surgery Improves Outcomes in Patients with Diabetes and Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(8):819-27. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.024.
721. Park S, Ahn JM, Kim TO, Park H, Kang DY, Lee PH, et al. Revascularization in Patients with Left Main Coronary Artery Disease and Left Ventricular

- Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(12):1395-406. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.047.
722. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, et al. Comparison of Five-Year Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting versus Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Left Ventricular Ejection Fractions $\leq 50\%$ versus $> 50\%$ (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol*. 2014;114(7):988-96. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.007.
723. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, Sabatier M, Montiglio F. Favorable Effects of Left Ventricular Reconstruction in Patients Excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(4):905-16. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.10.026.
724. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary Bypass Surgery with or without Surgical Ventricular Reconstruction. *N Engl J Med*. 2009;360(17):1705-17. doi: 10.1056/NEJMoa0900559.
725. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):1-23. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029.
726. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise Testing in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):188-99. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.011.
727. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S, et al. Outcome after Aortic Valve Replacement for Low-Flow/Low-Gradient Aortic Stenosis without Contractile Reserve on Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(20):1865-73. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.026.
728. Vaquette B, Corbineau H, Laurent M, Lelong B, Langanay T, Place C, et al. Valve Replacement in Patients with Critical Aortic Stenosis and Depressed Left Ventricular Function: Predictors of Operative Risk, Left Ventricular Function Recovery, and Long Term Outcome. *Heart*. 2005;91(10):1324-9. doi: 10.1136/hrt.2004.044099.
729. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Initial Surgical versus Conservative Strategies in Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2827-38. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.001.
730. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, Osborn SL, Roger VL, Hodge DO, et al. Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis with Severe Left Ventricular Dysfunction. Prognostic Indicators. *Circulation*. 1997;95(10):2395-400. doi: 10.1161/01.cir.95.10.2395.
731. Rosa VE, Accorsi TA, Fernandes JR, Lopes AS, Sampaio RO, Tarasoutchi F. Low-Flow Aortic Stenosis and Reduced Ejection Fraction: New Insights. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(1):82-5. doi: 10.5935/abc.20150080.
732. Furer A, Chen S, Redfors B, Elmariha S, Pibarot P, Herrmann HC, et al. Effect of Baseline Left Ventricular Ejection Fraction on 2-Year Outcomes after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Analysis of the PARTNER 2 Trials. *Circ Heart Fail*. 2019;12(8):e005809. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005809.
733. Perry AS, Li S. Optimal Threshold of Left Ventricular Ejection Fraction for Aortic Valve Replacement in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e020252. doi: 10.1161/JAHA.120.020252.
734. Maznyczka A, Prendergast B, Dweck M, Windecker S, Gèneux P, Hildick-Smith D, et al. Timing of Aortic Valve Intervention in the Management of Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024;17(21):2502-14. doi: 10.1016/j.jcin.2024.08.046.
735. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall Fibrosis is an Independent Predictor of Mortality in Patients with Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(12):1271-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.064.
736. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Nanna M. Prognosis of Patients with Heart Failure and Unoperated Severe Aortic Valvular Regurgitation and Relation to Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 1994;74(3):286-8. doi: 10.1016/0002-9149(94)90377-8.
737. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Mullany CJ, Bailey KR, Seward JB. Aortic Regurgitation Complicated by Extreme Left Ventricular Dilation: Long-Term Outcome after Surgical Correction. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):670-7. doi: 10.1016/0735-1097(95)00525-0.
738. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, Scott CG, Schaff HV, Tajik AJ, et al. Outcomes after Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Regurgitation and Markedly Reduced Left Ventricular Function. *Circulation*. 2002;106(21):2687-93. doi: 10.1161/01.cir.0000038498.59829.38.
739. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantz PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic Significance of Myocardial Fibrosis Quantification by Histopathology and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Severe Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):278-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.074.
740. Tarasoutchi F, Grinberg M, Spina GS, Sampaio RO, Cardoso Lu, Rossi EG, et al. Ten-Year Clinical Laboratory Follow-Up after Application of a Symptom-Based Therapeutic Strategy to Patients with Severe Chronic Aortic Regurgitation of Predominant Rheumatic Etiology. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1316-24. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00129-3.
741. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ. Clinical Practice. Aortic Regurgitation. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1539-46. doi: 10.1056/NEJMcp030912.
742. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda C, Evangelista A, Gomez Z, Soler-Soler J. Long-Term Outcome of Surgically Treated Aortic Regurgitation: Influence of Guideline Adherence Toward Early Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(5):1012-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.049.
743. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous Repair or Surgery for Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395-406. doi: 10.1056/NEJMoa1009355.
744. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and One-Year Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved, Mid-Range and Reduced Ejection Fraction: An Analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85. doi: 10.1002/ehf.813.
745. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The Progression from Hypertension to Congestive Heart Failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
746. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition from Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):543-51. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.012.
747. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72. doi: 10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f.
748. Feitosa ADM, Barroso WKS, Mion D Jr, Nobre F, Mota-Gomes MA, Jardim PCB, et al. Brazilian Guidelines for In-Office and Out-of-Office Blood Pressure Measurement - 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(4):e20240113. doi: 10.36660/abc.20240113.
749. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 Diabetes and Incidence of Cardiovascular Diseases: A Cohort Study in 1.9 Million People. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105-13. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
750. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The Incidence of Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes: An Update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879.
751. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High Prevalence of Previously Unknown Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(8):2154-62. doi: 10.1007/s00125-012-2579-0.
752. Zareini B, Rørth R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislason G, et al. Heart Failure and the Prognostic Impact and Incidence of New-Onset of Diabetes Mellitus: A Nationwide Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):79. doi: 10.1186/s12933-019-0883-4.

753. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients with Chronic Heart Failure: Results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017;40(5):671-8. doi: 10.2337/dc16-2016.
754. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. In-Hospital and 1-Year Mortality Associated with Diabetes in Patients with Acute Heart Failure: Results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):54-65. doi: 10.1002/ehf.679.
755. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, et al. Machine Learning to Predict the Risk of Incident Heart Failure Hospitalization among Patients with Diabetes: The WATCH-DM Risk Score. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2298-306. doi: 10.2337/dc19-0587.
756. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, Ayers C, Ballantyne CM, Kosiborod MN, et al. Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes. *JACC Heart Fail*. 2021;9(3):215-23. doi: 10.1016/j.jchf.2020.10.013.
757. Seferović P, Farmakis D, Bayes-Genis A, Ben Gal T, Böhm M, Chioncel O, et al. Biomarkers for the Prediction of Heart Failure and Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes: A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(7):1162-70. doi: 10.1002/ehf.2575.
758. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
759. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of Diabetes on the Effects of Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Kidney Outcomes: Collaborative Meta-Analysis of Large Placebo-Controlled Trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
760. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.
761. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63. doi: 10.1056/NEJMoa2110956.
762. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes with Finerenone in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: The FIDELITY Pooled Analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.
763. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, et al. Treatment of Type 2 Diabetes and Outcomes in Patients with Heart Failure: A Nested Case-Control Study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1213-8. doi: 10.2337/dc09-2227.
764. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients with Diabetes Mellitus and Heart Failure: Systematic Review of Observational Studies Involving 34,000 Patients. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):395-402. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162.
765. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, et al. Metformin Treatment is Associated with a Low Risk of Mortality in Diabetic Patients with Heart Failure: A Retrospective Nationwide Cohort Study. *Diabetologia*. 2010;53(12):2546-53. doi: 10.1007/s00125-010-1906-6.
766. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The Risk of Developing Coronary Artery Disease or Congestive Heart Failure, and Overall Mortality, in Type 2 Diabetic Patients Receiving Rosiglitazone, Pioglitazone, Metformin, or Sulfonylureas: A Retrospective Analysis. *Acta Diabetol*. 2009;46(2):145-54. doi: 10.1007/s00592-008-0090-3.
767. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of Cardiovascular Disease and All Cause Mortality among Patients with Type 2 Diabetes Prescribed Oral Antidiabetes Drugs: Retrospective Cohort Study Using UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2009;339:b4731. doi: 10.1136/bmj.b4731.
768. Intensive Blood-Glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
769. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart Failure and Mortality Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Taking Alogliptin versus Placebo in EXAMINE: A Multicentre, Randomised, Double-Blind Trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
770. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
771. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79. doi: 10.1001/jama.2018.18269.
772. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail*. 2018;6(1):8-17. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.004.
773. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
774. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes Given Thiazolidinediones: A Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Lancet*. 2007;370(9593):1129-36. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61514-1.
775. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and Risk of Heart Failure in Patients with or at High Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115-28. doi: 10.2165/11587580-000000000-00000.
776. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, et al. Heart Failure Events with Rosiglitazone in Type 2 Diabetes: Data from the RECORD Clinical Trial. *Eur Heart J*. 2010;31(7):824-31. doi: 10.1093/eurheartj/ehp604.
777. Cosmi F, Shen L, Magnoli M, Abraham WT, Anand IS, Cleland JG, et al. Treatment with Insulin is Associated with Worse Outcome in Patients with Chronic Heart Failure and Diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):888-95. doi: 10.1002/ehf.1146.
778. Gerstein HC, Jung H, Rydén L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S, et al. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization: The ORIGIN Trial (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention). *Circulation*. 2018;137(1):88-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030924.
779. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A. Thyroid Dysfunction and Heart Failure: Mechanisms and Associations. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(1):48-58. doi: 10.1007/s11897-017-0312-5.
780. Chen S, Shauer A, Zwas DR, Lotan C, Keren A, Gotsman I. The Effect of Thyroid Function on Clinical Outcome in Patients with Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):217-26. doi: 10.1002/ehf.42.
781. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376(26):2534-44. doi: 10.1056/NEJMoa1603825.
782. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A New Definition. *Clin Nutr*. 2008;27(6):793-9. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.

783. Zhang Y, Zhang J, Ni W, Yuan X, Zhang H, Li P, et al. Sarcopenia in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):1007-17. doi: 10.1002/ehf2.13255.
784. Talha KM, Pandey A, Fudim M, Butler J, Anker SD, Khan MS. Frailty and Heart Failure: State-of-the-Art Review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(5):1959-72. doi: 10.1002/jcsm.13306.
785. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty is Intertwined with Heart Failure: Mechanisms, Prevalence, Prognosis, Assessment, and Management. *JACC Heart Fail.* 2019;7(12):1001-11. doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.005.
786. Dewan P, Jackson A, Jhund PS, Shen L, Ferreira JP, Petrie MC, et al. The Prevalence and Importance of Frailty in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction - An Analysis of PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2123-33. doi: 10.1002/ehf.1832.
787. Liu B, Wu X, Wang Y, Hu X. Association between Cardiac Cachexia and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Heart.* 2025;111(20):952-9. doi: 10.1136/heartjnl-2024-325431.
788. Chen R, Xu J, Wang Y, Jiang B, Xu X, Lan Y, et al. Prevalence of Sarcopenia and Its Association with Clinical Outcomes in Heart Failure: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Cardiol.* 2023;46(3):260-8. doi: 10.1002/clc.23970.
789. Chen X, Meng X. A Systematic Review and Meta-Analysis of Frailty in Patients with Heart Failure. *J Eval Clin Pract.* 2025;31(5):e14192. doi: 10.1111/jep.14192.
790. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and Prognostic Impact of the Coexistence of Multiple Frailty Domains in Elderly Patients with Heart Failure: The FRAGILE-HF Cohort Study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2112-9. doi: 10.1002/ehf.1926.
791. Fujimoto Y, Maeda D, Kagiya N, Sunayama T, Dotare T, Jujo K, et al. Prevalence and Prognostic Impact of the Coexistence of Cachexia and Sarcopenia in Older Patients with Heart Failure. *Int J Cardiol.* 2023;381:45-51. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.03.035.
792. Anand I, Gupta P. How I Treat Anemia in Heart Failure. *Blood.* 2020;136(7):790-800. doi: 10.1182/blood.2019004004.
793. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation.* 2018;138(1):80-98. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099.
794. Pan J, Liu M, Huang J, Chen L, Xu Y. Impact of Anemia on Clinical Outcomes in Patients with Acute Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol.* 2024;47(2):e24228. doi: 10.1002/clc.24228.
795. Gupta K, Kalra R, Rajapreyar I, Joly JM, Pate M, Cribbs MC, et al. Anemia, Mortality, and Hospitalizations in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial). *Am J Cardiol.* 2020;125(9):1347-54. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.046.
796. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron Deficiency in Chronic Heart Failure: An International Pooled Analysis. *Am Heart J.* 2013;165(4):575-82.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
797. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(19):1958-66. doi: 10.1001/jama.2017.5427.
798. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA, et al. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *N Engl J Med.* 2023;389(11):975-86. doi: 10.1056/NEJMoa2304968.
799. Anker SD, Friede T, Butler J, Talha KM, Placzek M, Diek M, et al. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency: The FAIR-HF2 DZHK05 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2025;333(22):1965-76. doi: 10.1001/jama.2025.3833.
800. Anker SD, Karakas M, Mentz RJ, Ponikowski P, Butler J, Khan MS, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravenous Iron Therapy for Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *Nat Med.* 2025;31(8):2640-6. doi: 10.1038/s41591-025-03671-1.
801. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of Kidney Function Throughout the Heart Failure Trajectory - A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(4):584-603. doi: 10.1002/ehf.1697.
802. McCallum W, Tighiouart H, Ku E, Salem D, Sarnak MJ. Trends in Kidney Function Outcomes Following RAAS Inhibition in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):21-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.010.
803. Kiernan MS, Gregory D, Sarnak MJ, Rossignol P, Massaro J, Kociol R, et al. Early and Late Effects of High- versus Low-Dose Angiotensin Receptor Blockade on Renal Function and Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3(3):214-23. doi: 10.1016/j.jchf.2014.11.004.
804. Damman K, Gori M, Claggett B, Jhund PS, Senni M, Lefkowitz MP, et al. Renal Effects and Associated Outcomes during Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(6):489-98. doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
805. Singh AK, Singh A, Singh R. Have SGLT-2 Inhibitors DELIVERed an EMPhatic Win in Heart Failure and Chronic Kidney Disease? Expert Opin Pharmacother. 2025;26(4):457-72. doi: 10.1080/14656566.2025.2464905.
806. Bao L, Gao X, Xie K, Li Y. Is there a Diabetes-Kidney-Heart Continuum? Perspectives from the Results of the Cardiovascular and Renal Outcome Clinical Trials with SGLT2 Inhibitors. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:716083. doi: 10.3389/fcvm.2021.716083.
807. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, Angermann CE, Dahlstrom U, Ouwerkerk W, et al. Post-Discharge Prognosis of Patients Admitted to Hospital for Heart Failure by World Region, and National Level of Income and Income Disparity (REPORT-HF): A Cohort Study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(3):e411-22. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30004-8.
808. Kaplon-Cieřlicka A, Benson L, Chioncel O, Crespo-Leiro MC, Coats AJS, Anker SD, et al. A Comprehensive Characterization of Acute Heart Failure with Preserved versus Mildly Reduced versus Reduced Ejection Fraction - Insights from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(2):335-50. doi: 10.1002/ehf.2408.
809. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
810. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49. doi: 10.1056/NEJMoa2102953.
811. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the Association and Significance of Co-Morbidities in Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):744-58. doi: 10.1002/ehf.600.
812. Damman K, Testani JM. The Kidney in Heart Failure: An Update. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1437-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehv010.
813. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, Ezekowitz JA, Filippatos G, Gustafsson F, et al. Management of Worsening Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: JACC Focus Seminar 3/3. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(6):559-571. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.057.
814. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, Holmes J, Packer M, Rosano G, et al. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(23):2893-904. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.059.
815. Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45(12):3075-90. doi: 10.2337/dci22-0027.
816. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-60. doi: 10.1056/NEJMoa011303.

817. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S239-S251. doi: 10.2337/dc25-S011.
818. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
819. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
820. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney and Cardiovascular Events in Patients with Diabetic and Non-Diabetic Chronic Kidney Disease: A Prespecified Analysis from the DAPA-CKD Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
821. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, Farmakis D, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes with and without Heart Failure: A Prespecified Subgroup Analysis of the FIDELIO-DKD Trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(6):996-1005. doi: 10.1002/ehf.2469.
822. Urso C, Bruccleri S, Caimi G. Acid-Base and Electrolyte Abnormalities in Heart Failure: Pathophysiology and Implications. *Heart Fail Rev*. 2015;20(4):493-503. doi: 10.1007/s10741-015-9482-y.
823. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, et al. Expert Consensus Document on the Management of Hyperkalaemia in Patients with Cardiovascular Disease Treated with Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors: Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4(3):180-8. doi: 10.1093/ehjcvp/pyy015.
824. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G, et al. Unravelling the Interplay between Hyperkalaemia, Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitor Use and Clinical Outcomes. Data from 9222 Chronic Heart Failure Patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1378-89. doi: 10.1002/ehf.1793.
825. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, Rossignol P, Núñez E, Bodí V, et al. Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality. *Circulation*. 2018;137(13):1320-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030576.
826. Linde C, Qin L, Bakhai A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, et al. Serum Potassium and Clinical Outcomes in Heart Failure Patients: Results of Risk Calculations in 21 334 Patients in the UK. *ESC Heart Fail*. 2019;6(2):280-90. doi: 10.1002/ehf2.12402.
827. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghide M, Ekundayo OJ, et al. A Propensity-Matched Study of the Association of Low Serum Potassium Levels and Mortality in Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1334-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehm091.
828. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Related to Hypo- and Hyperkalemia in Patients with Severe Heart Failure Treated with a Mineralocorticoid Receptor Antagonist. *Circ Heart Fail*. 2014;7(4):573-9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001104.
829. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, Savarese G, DeVore AD, Carrero JJ, et al. Association between Potassium Level and Outcomes in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Cohort Study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1390-8. doi: 10.1002/ehf.1757.
830. Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, Aban IB, Sanders PW, Mujib M, et al. Hypokalemia and Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure and Chronic Kidney Disease: Findings from Propensity-Matched Studies. *Circ Heart Fail*. 2010;3(2):253-60. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.899526.
831. Wu L, Rodriguez M, El Hachem K, Krittanawong C. Diuretic Treatment in Heart Failure: A Practical Guide for Clinicians. *J Clin Med*. 2024;13(15):4470. doi: 10.3390/jcm13154470.
832. Castro RRT, Lechnewski L, Homero A, Albuquerque DC, Rohde LE, Almeida D, et al. Acute Hemodynamic Index Predicts In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(1):77-86. doi: 10.36660/abc.20190439.
833. 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.
834. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, et al. Maintenance of Serum Potassium with Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS-9) in Heart Failure Patients: Results from a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(10):1050-6. doi: 10.1002/ehf.300.
835. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015;372(3):222-31. doi: 10.1056/NEJMoa1411487.
836. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, et al. Effect of Patiromer on Reducing Serum Potassium and Preventing Recurrent Hyperkalaemia in Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease on RAAS Inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(10):1057-65. doi: 10.1002/ehf.402.
837. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Potassium Lowering for 28 Days among Outpatients with Hyperkalemia: The HARMONIZE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;312(21):2223-33. doi: 10.1001/jama.2014.15688.
838. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ, et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of RLY5016, a Polymeric Potassium Binder, in a Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Patients with Chronic Heart Failure (the PEARL-HF Trial). *Eur Heart J*. 2011;32(7):820-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq502.
839. Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The DIAMOND Trial. *Eur Heart J*. 2022;43(41):4362-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehac401.
840. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients with Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(2):151-61. doi: 10.1001/jama.2015.7446.
841. Ingelfinger JR. A New Era for the Treatment of Hyperkalemia? *N Engl J Med*. 2015;372(3):275-7. doi: 10.1056/NEJMe1414112.
842. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus Placebo to Enable Spironolactone Use in Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease (AMBER): A Phase 2, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X.
843. Coats AJS, Anker SD, Lund LH, Filippatos G, Rossignol P, Pitt B, et al. Patiromer for Heart Failure Medication Optimization in Patients with Current or Past Hyperkalemia: DIAMOND Subanalysis. *JACC Heart Fail*. 2024;12(12):2026-37. doi: 10.1016/j.jchf.2024.08.003.
844. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1723-33. doi: 10.1681/ASN.2019050450.
845. Basic C, Karstrom P, Spaak J, Paren P, Ljungman C, Heijl C, et al. Optimizing Aldosterone Receptor Antagonist Therapy by Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure - OPRA-HF Trial. *Eur Heart J*. 2024;45(Suppl 1):ehae666.1085. doi: 10.1093/eurheartj/ehae666.1085.
846. Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA 3rd, Chiong JR, et al. Current Management of Hyponatremia in Acute Heart Failure: A Report from the Hyponatremia Registry for Patients with Euvolemic

- and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005261. doi: 10.1161/JAHA.116.005261.
847. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
848. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting Survival in Heart Failure: A Risk Score Based on 39 372 Patients from 30 Studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.
849. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, et al. Risk Stratification for in-Hospital Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure: Classification and Regression Tree Analysis. *JAMA.* 2005;293(5):572-80. doi: 10.1001/jama.293.5.572.
850. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in Severe Congestive Heart Failure. Relation to Activation of the Renin-Angiotensin System and Hyponatremia. *N Engl J Med.* 1984;310(6):347-52. doi: 10.1056/NEJM198402093100603.
851. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Nassar M, Zdoroviyak A, Yalonsky S, et al. Hyponatremia and Long-Term Mortality in Survivors of Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2006;166(7):781-6. doi: 10.1001/archinte.166.7.781.
852. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical Practice Guideline on Diagnosis and Treatment of Hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(Suppl 2):i1-i39. doi: 10.1093/ndt/gfu040.
853. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *Am J Med.* 2007;120(11 Suppl 1):S1-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.09.001.
854. Sterns RH, Rondon-Berrios H, Adrogué HJ, Berl T, Burst V, Cohen DM, et al. Treatment Guidelines for Hyponatremia: Stay the Course. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024;19(1):129-35. doi: 10.2215/CJN.0000000000000244
855. Griffin M, Soufer A, Goljo E, Colna M, Rao VS, Jeon S, et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U.S. Center's Experience. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):199-208. doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.012.
856. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of High-Dose Furosemide and Small-Volume Hypertonic Saline Solution Infusion in Comparison with a High Dose of Furosemide as Bolus in Refractory Congestive Heart Failure: Long-Term Effects. *Am Heart J.* 2003;145(3):459-66. doi: 10.1067/mhj.2003.166.
857. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319-31. doi: 10.1001/jama.297.12.1319.
858. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, Adams KF, Egnaczyk GF, Fiuzat M, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1399-406. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.004.
859. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, Dhirga R, Mody FV, Eisen H, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients with Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1409-19. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.035.
860. Marchenko R, Sigal A, Wasser TE, Reyer J, Green J, Mercogliano C, et al. Hypochloroemia and 30 Day Readmission Rate in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):903-7. doi: 10.1002/ehf2.12587.
861. Kapelios CJ, Drakos SG, Fang JC. Acute Decompensated Heart Failure, Volume, and Acetazolamide. *N Engl J Med.* 2022;387(26):2486. doi: 10.1056/NEJMc2214165.
862. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, Laur O, Brisco MA, Wilson FP, et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circ Heart Fail.* 2016;9(8):e003180. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003180.
863. Mentz RJ, Fiuzat M, Wojdyla DM, Chiswell K, Gheorghiade M, Fonarow GC, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Heart Failure Patients with Systolic Dysfunction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Findings from OPTIMIZE-HF. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(4):395-403. doi: 10.1093/eurjhf/hfs009.
864. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical Presentation, Management, and in-Hospital Outcomes of Patients Admitted with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Systolic Function: A Report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.022.
865. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in Patients Hospitalized with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalence, Therapies, and Outcomes. *Circulation.* 2012;126(1):65-75. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
866. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved versus Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):998-1005. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
867. Canepa M, Temporelli PL, Rossi A, Rossi A, Gonzini L, Nicolosi GL, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Chronic Heart Failure: Data from the GISSI-HF Trial. *Cardiology.* 2017;136(2):128-37. doi: 10.1159/000448166.
868. Coiro S, Gierd N, Rossignol P, Ferreira JP, Maggioni A, Pitt B, et al. Association of Beta-Blocker Treatment with Mortality Following Myocardial Infarction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction: A Propensity Matched-Cohort Analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):271-279. doi: 10.1002/ehfj.647.
869. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report [Internet]. Fontana: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2024 [cited 2026 Jun 21]. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
870. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2024 Update [Internet]. Fontana: Global Initiative for Asthma; 2024 [cited 2026 Jun 21]. Available from: <https://ginasthma.org/2024-report/>.
871. Duarte RLM, Togeiro SMGP, Palombini LO, Rizzatti FPG, Fagundes SC, Magalhães-da-Silveira FJ, et al. Brazilian Thoracic Association Consensus on Sleep-Disordered Breathing. *J Bras Pneumol.* 2022;48(4):e20220106. doi: 10.36416/1806-3756/e20220106.
872. Cowie MR, Gallagher AM. Sleep Disordered Breathing and Heart Failure: What Does the Future Hold? *JACC Heart Fail.* 2017;5(10):715-23. doi: 10.1016/j.jchf.2017.06.016.
873. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095-105. doi: 10.1056/NEJMoa1506459.
874. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, Punjabi NM, Tasissa G, Anstrom KJ, et al. Cardiovascular Outcomes with Minute Ventilation-Targeted Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure: The CAT-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1577-87. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.041.
875. Voigt J, Emami S, Gupta S, Germany R, Khayat R. Meta-Analysis Comparing Outcomes of Therapies for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2020;127:73-83. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.04.011.
876. Yamamoto S, Yamaga T, Nishie K, Nagata C, Mori R. Positive Airway Pressure Therapy for the Treatment of Central Sleep Apnoea Associated with Heart

- Failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD012803. doi: 10.1002/14651858.CD012803.pub2.
877. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R, et al. Transvenous Neurostimulation for Central Sleep Apnoea: A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2016;388(10048):974-82. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30961-8.
878. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR, et al. Phrenic Nerve Stimulation to Treat Patients with Central Sleep Apnoea and Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1746-54. doi: 10.1002/ehf.1312.
879. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The Effects of Simvastatin on the Incidence of Heart Failure in Patients with Coronary Heart Disease. *J Card Fail.* 1997;3(4):249-54. doi: 10.1016/s1071-9164(97)90022-1.
880. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, et al. Intensive Statin Therapy and the Risk of Hospitalization for Heart Failure after an Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2326-31. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.034.
881. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events with Statin Treatments: A Network Meta-Analysis Involving More than 65,000 Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(22):1769-81. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.039.
882. Nicolau JC, Feitosa GS Filho, Petriz JL, Furtado RHM, Précoma DB, Lemke W, et al. Brazilian Society of Cardiology Guidelines on Unstable Angina and Acute Myocardial Infarction without ST-Segment Elevation - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(1):181-264. doi: 10.36660/abc.20210180.
883. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
884. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
885. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.
886. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
887. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-64. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.
888. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248-61. doi: 10.1056/NEJMoa0706201.
889. Bakakos A, Oikonomou E, Vogiatzi C, Siasos G, Tsalamandris S, Antonopoulos A, et al. Statins and Left Ventricular Function. *Curr Pharm Des.* 2017. doi: 10.2174/1381612823666170926125754.
890. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MC, Latini R, et al. Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure (the GISSI-HF Trial): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1231-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
891. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204.
892. Iacovelli JJ, Alpenglow JK, Ratchford SM, Craig JC, Simmons JM, Zhao J, et al. Statin Administration Improves Vascular Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Appl Physiol.* 2024;136(4):877-88. doi: 10.1152/japplphysiol.00775.2023.
893. Iacovelli JJ, Alpenglow JK, Ratchford SM, Craig JC, Simmons JM, Zhao J, et al. Statin Therapy Improves Locomotor Muscle Microvascular Reactivity in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024;327(4):H859-65. doi: 10.1152/ajpheart.00427.2024.
894. Marume K, Takashio S, Nagai T, Tsujita K, Saito Y, Yoshikawa T, et al. Effect of Statins on Mortality in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction without Coronary Artery Disease-Report from the JASPER Study. *Circ J.* 2019;83(2):357-67. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0639.
895. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update from Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol.* 2020;11:582680. doi: 10.3389/fphar.2020.582680.
896. Cullen BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
897. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, et al. Uric Acid and Risk of Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):15-24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132.
898. Miao L, Guo M, Pan D, Chen P, Chen Z, Gao J, et al. Serum Uric Acid and Risk of Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2021;8:785327. doi: 10.3389/fmed.2021.785327.
899. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-10. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.
900. Ungprasert P, Srivalli N, Kittanamongkolchai W. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Heart Failure Exacerbation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Intern Med.* 2015;26(9):685-90. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.012.
901. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, et al. Colchicine in Cardiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:96. doi: 10.1186/s12872-015-0068-3.
902. Khalid Y, Dasu N, Shah A, Brown K, Kaell A, Levine A, et al. Incidence of Congestive Heart Failure in Rheumatoid Arthritis: A Review of Literature and Meta-Regression Analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3745-53. doi: 10.1002/ehf2.12947.
903. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2021;73(7):924-39. doi: 10.1002/acr.24596.
904. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol.* 2021;80(3):333-57. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
905. Carella MC, Forleo C, Stanca A, Carulli E, Basile P, Carbonara U, et al. Heart Failure and Erectile Dysfunction: A Review of the Current Evidence and Clinical Implications. *Curr Heart Fail Rep.* 2023;20(6):530-41. doi: 10.1007/s11897-023-00632-y.
906. Leist L, Hausmann L, Pohlmann C. Poor Communication Impairs Optimal Care of Patients with Heart Failure and Erectile Dysfunction. *ESC Heart Fail.* 2025;12(3):1932-41. doi: 10.1002/ehf2.15201.
907. Rizk PJ, Kohn TP, Pastuszak AW, Khara M. Testosterone Therapy Improves Erectile Function and Libido in Hypogonadal Men. *Curr Opin Urol.* 2017;27(6):511-5. doi: 10.1097/MOU.0000000000000442.
908. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and Heart Failure: The Lonely Comorbidity. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2007-17. doi: 10.1002/ehf.1865.
909. Poletti V, Pagnini F, Banfi P, Volpato E. The Role of Depression on Treatment Adherence in Patients with Heart Failure-a Systematic Review of the Literature. *Curr Cardiol Rep.* 2022;24(12):1995-2008. doi: 10.1007/s11886-022-01815-0.
910. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in Heart Failure a Meta-Analytic Review of Prevalence, Intervention Effects, and

- Associations with Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1527-37. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.055.
911. Fan H, Yu W, Zhang Q, Cao H, Li J, Wang J, et al. Depression after Heart Failure and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. *Prev Med*. 2014;63:36-42. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.03.007.
912. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, et al. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients with Heart Failure: Results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):692-9. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.068.
913. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients with Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2683-93. doi: 10.1001/jama.2016.7635.
914. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and Management of Depression in Patients with Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1827-45. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.041.
915. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(9):547-58. doi: 10.1038/nrcardio.2015.65.
916. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The Cancer Patient and Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2290-309. doi: 10.1002/ehf.1985.
917. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
918. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, et al. Exercise and Risk of Major Cardiovascular Events in Adult Survivors of Childhood Hodgkin Lymphoma: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3643-50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.7511.
919. Avila MS, Siqueira SRR, Ferreira SMA, Bocchi EA. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019;15(4):267-73. doi: 10.14797/mdcj-15-4-267.
920. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):68-79. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.003.
921. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): A 2 × 2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022.
922. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction during Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2×2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698.
923. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, Wanderley MRB Jr, Cruz FD, Brandão SMG, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
924. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):528-36. doi: 10.1001/jama.2023.11887.
925. Abdel-Qadir H, Carrasco R, Austin PC, Chen Y, Zhou L, Fang J, et al. The Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors with Cardiovascular Outcomes in Anthracycline-Treated Patients with Cancer. *JACC CardioOncol*. 2023;5(3):318-28. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.011.
926. Avila MS, Siqueira SRR, Waldeck L, Ayub-Ferreira SM, Takx R, Bittencourt MS, et al. Renin-Angiotensin System Antagonists and Beta-Blockers in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(5):e20220298. doi: 10.36660/abc.20220298.
927. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
928. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Multicenter Randomised Trial Comparing Two Strategies for Guiding Prevention with Enalapril: The International CardioOncology Society-One Trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-37. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005.
929. Hajjar LA, Costa IBSS, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-Oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(5):1006-43. doi: 10.36660/abc.20201006.
930. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for Treatment of Influenza: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):512-24. doi: 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00411.
931. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, et al. Neuraminidase Inhibitors for Preventing and Treating Influenza in Healthy Adults and Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.
932. Modin D, Lassen MCH, Claggett B, Johansen ND, Keshkar-Jahromi M, Skaarup KG, et al. Influenza Vaccination and Cardiovascular Events in Patients with Ischaemic Heart Disease and Heart Failure: A Meta-Analysis. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(9):1685-92. doi: 10.1002/ehf.2945.
933. Gupta C, Sachdeva A, Khamar J, Bu C, Bartoszko J, Loeb M. Effectiveness of the Influenza Vaccine at Reducing Adverse Events in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccine*. 2022;40(25):3433-43. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.04.039.
934. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e342-9. doi: 10.1093/cid/ciac443.
935. Johnson KW, Patel S, Thapi S, Jaladanki SK, Rao A, Nirenberg S, et al. Association of Reduced Hospitalizations and Mortality Rates among COVID-19-Vaccinated Patients with Heart Failure. *J Card Fail*. 2022;28(9):1475-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.05.008.
936. Roos-Hesslink J, Baris L, Johnson M, De Backer J, Otto C, Marelli A, et al. Pregnancy Outcomes in Women with Cardiovascular Disease: Evolving Trends Over 10 Years in the ESC Registry of Pregnancy And Cardiac Disease (ROPAC). *Eur Heart J*. 2019;40(47):3848-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehz136.
937. Silversides CK, Grewal J, Mason J, Sermer M, Kiess M, Rychel V, et al. Pregnancy Outcomes in Women with Heart Disease: The CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2419-30. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.076.
938. Avila WS, Rossi EG, Ramires JA, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, et al. Pregnancy in Patients with Heart Disease: Experience with 1,000 Cases. *Clin Cardiol*. 2003;26(3):135-42. doi: 10.1002/clc.4960260308.
939. Mogos MF, Piano MR, McFarlin BL, Salemi JL, Liese KL, Briller JE. Heart Failure in Pregnant Women: A Concern Across the Pregnancy Continuum. *Circ Heart Fail*. 2018;11(1):e004005. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004005.
940. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation*. 2014;130(12):1003-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.
941. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Adolescent Health Care. Gynecologic Considerations for Adolescents and Young Women with Cardiac Conditions: ACOG Committee Opinion,

- Number 813. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):e90-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000004133.
942. Eggleton EJ, McMurrugh KJ, Aiken CE. Maternal Pregnancy Outcomes in Women with Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(4):582-92. doi: 10.1016/j.ajog.2022.05.039.
943. DeFilippis EM, Bhagra C, Casale J, Ging P, Macera F, Punnoose L, et al. Cardio-Obstetrics and Heart Failure: JACC: Heart Failure State-of-the-Art Review. *JACC Heart Fail.* 2023;11(9):1165-80. doi: 10.1016/j.jchf.2023.07.009.
944. Afari HA, Davis EF, Sarma AA. Echocardiography for the Pregnant Heart. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2021;23(8):55. doi: 10.1007/s11936-021-00930-5.
945. Herrey AS, Francis JM, Hughes M, Ntusi NAB. Cardiovascular Magnetic Resonance can be Undertaken in Pregnancy and Guide Clinical Decision-Making in this Patient Population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(3):291-7. doi: 10.1093/ehjci/eyj162.
946. De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, Hosson M, Brida M, Castelletti S, et al. 2025 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease and Pregnancy. *Eur Heart J.* 2025;46(43):4462-568. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf193.
947. Sliwa K, Jackson A, Viljoen C, Damasceno A, Mbanze I, Farhan HA, et al. Pregnancies in Women after Peri-Partum Cardiomyopathy: The Global European Society of Cardiology EuroObservational Research Programme Peri-Partum Cardiomyopathy Registry. *Eur Heart J.* 2025;46(11):1031-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf006.
948. Kittleson MM, DeFilippis EM, Bhagra CJ, Casale JP, Cauldwell M, Coscia LA, et al. Reproductive Health after Thoracic Transplantation: An ISHLT Expert Consensus Statement. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42(3):e1-e42. doi: 10.1016/j.healun.2022.10.009.
949. Marek-Iannucci S, Uber P, Rajapreyar I. Management of Pregnancy in Left Ventricular Assist Device and Heart Transplant Recipients: A Concise Review. *Curr Opin Cardiol.* 2023;38(3):257-65. doi: 10.1097/HCO.0000000000001036.
950. Yadalam AK, Yoo BW, Horton JP, Krishna I, Vega JD, Bhatt KN, et al. Left Ventricular Assist Devices and Pregnancy: Systematic Review of Existing Literature and Case Report. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(2):101469. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101469.
951. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1-103. doi: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
952. Lindley KJ, Teal SB. Contraception in Women with Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2022;328(6):577-8. doi: 10.1001/jama.2022.11541.
953. ACOG Practice Bulletin No. 206 Summary: Use of Hormonal Contraception in Women with Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):396-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000003073.
954. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Interrupções da Gravidez com Fundamento e Amparo Legais. São Paulo: FEBRASGO; 2021 (Protocolos FEBRASGO - Ginecologia, n. 69. Comissão Nacional Especializada em Violência Sexual e Interrupção Gestacional Prevista em Lei).
955. Lau ES, Wang D, Roberts M, Taylor CN, Murugappan G, Shadyab AH, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(16):1594-603. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.020.
956. Sheikh M, Ostadrahimi P, Salarzaei M, Parooie F. Cardiac Complications in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy of BNP and N-Terminal Pro-BNP. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):501-14. doi: 10.1007/s40119-021-00230-w.
957. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, et al. Clinical Characteristics of Patients from the Worldwide Registry on Peripartum Cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in Conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(9):1131-41. doi: 10.1002/ehf.780.
958. Jackson AM, Macartney M, Brooksbank K, Brown C, Dawson D, Francis M, et al. A 20-Year Population Study of Peripartum Cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2023;44(48):5128-41. doi: 10.1093/eurheartj/ehad626.
959. Sliwa K, Bauersachs J, Arany Z, Spracklen TF, Hilfiker-Kleiner D. Peripartum Cardiomyopathy: From Genetics to Management. *Eur Heart J.* 2021;42(32):3094-102. doi: 10.1093/eurheartj/ehab458.
960. U.S. Food and Drug Administration. Kerendia (Finerenone) Tablets: Other Reviews [Internet]. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2021 [cited 2026 Jun 21]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/215341Orig1s000OtherR.pdf.
961. van der Zande JA, Greutmann M, Tobler D, Ramlakhan KP, Cornette MJM, Ladouceur M, et al. Diuretics in Pregnancy: Data from the ESC Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Eur J Heart Fail.* 2024;26(7):1561-70. doi: 10.1002/ehf.3301.
962. van der Meer P, van Essen BJ, Viljoen C, Böhm M, Jackson A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Bromocriptine Treatment and Outcomes in Peripartum Cardiomyopathy: the EORP PPCM Registry. *Eur Heart J.* 2025;46(11):1017-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehae559.
963. Muller DRP, Stenvers DJ, Malekzadeh A, Holleman F, Painter RC, Siegelar SE. Effects of GLP-1 Agonists and SGLT2 Inhibitors during Pregnancy and Lactation on Offspring Outcomes: A Systematic Review of the Evidence. *Front Endocrinol.* 2023;14:1215356. doi: 10.3389/fendo.2023.1215356.
964. Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, et al. Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy. *JAMA Intern Med.* 2024;184(2):144-52. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6663.
965. Maitz T, Shah S, Gupta R, Goel A, Sreenivasan J, Hajra A, et al. Pathophysiology, Diagnosis and Management of Right Ventricular Failure: A State of the Art Review of Mechanical Support Devices. *Prog Cardiovasc Dis.* 2024;85:103-13. doi: 10.1016/j.pcad.2024.06.009.
966. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, et al. Beta-Blocker Therapy and Mortality of Patients with Chagas Cardiomyopathy: A Subanalysis of the REMADHE Prospective Trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):82-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.882035.
967. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A, Machado MN, Nakazone MA. Clinical Characteristics, Predictors of Mortality, and Outcome in Patients with Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction Secondary to Chagas Cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2025;426:133088. doi: 10.1016/j.ijcard.2025.133088.
968. Ramires FJA, Martínez F, Gómez EA, Demacq C, Gimpelewicz CR, Rouleau JL, et al. Post Hoc Analyses of SHIFT and PARADIGM-HF Highlight the Importance of Chronic Chagas' Cardiomyopathy Comment on: "Safety Profile and Efficacy of Ivabradine in Heart Failure Due to Chagas Heart Disease: A Post Hoc Analysis of the SHIFT Trial" by Bocchi et al. *ESC Heart Fail.* 2018;5(6):1069-71. doi: 10.1002/ehf2.12355.
969. European Society of Cardiology. Positive Results Revealed from the First Prospective Trial in Heart Failure due to Chagas disease [Internet]. Sophia Antipolis: ESC; 2025 [cited 2026 Jun 21]. Available from: <https://www.escardio.org/news/press/press-releases/Positive-results-revealed-from-the-first-prospective-trial-in-heart-failure-due-to-Chagas-disease>.
970. Martinelli-Filho M, Marin-Neto JA, Scanavacca MI, Paola AAV, Medeiros PTJ, Owen R, et al. Amiodarone or Implantable Cardioverter-Defibrillator in Chagas Cardiomyopathy: The CHAGASICS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2024;9(12):1073-81. doi: 10.1001/jamacardio.2024.3169.
971. Goette A, Corradi D, Dobrev D, Aguinaga L, Cabrera JA, Chugh SS, et al. Atrial Cardiomyopathy Revisited-Evolution of a Concept: A Clinical Consensus Statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace.* 2024;26(9):euae204. doi: 10.1093/europace/euae204.
972. Kosmala W, Przewlocka-Kosmala M. Atrial Cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2025;12(2):727-9. doi: 10.1002/ehf2.15158.

973. Li M, Ning Y, Tse G, Saguner AM, Wei M, Day JD, et al. Atrial Cardiomyopathy: from Cell to Bedside. *ESC Heart Fail.* 2022;9(6):3768-84. doi: 10.1002/ehf2.14089.
974. Wu JT, Long DY, Dong JZ, Wang SL, Fan XW, Yang HT, et al. Advanced Interatrial Block Predicts Clinical Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. *J Cardiol.* 2016;68(4):352-6. doi: 10.1016/j.jcc.2015.10.015.
975. McConkey N, Malamas P, Norby FL, Plamenac J, Park R, Weigel F, et al. Left Atrial Strain Predicts Exercise Capacity in Heart Failure Independently of Left Ventricular Ejection Velocity. *J Electrocardiol.* 2021;67:142-7. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2021.06.011.
976. Aga YS, Kamar SA, Chin JF, van den Berg VJ, Strachinaru M, Bowen D, et al. Potential Role of Left Atrial Strain in Estimation of Left Atrial Pressure in Patients with Chronic Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2023;10(4):2345-53. doi: 10.1002/ehf2.14372.
977. Maffei C, Rossi A, Cannata L, Zocco C, Belyavskiy E, Radhakrishnan AK, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement of Left Ventricular Ejection Fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):842-52. doi: 10.1002/ehf2.13788.
978. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(8):791-802. doi: 10.1016/j.jacep.2017.07.004.
979. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA.* 2014;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3.
980. King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, Bress AP, Witt DM, Han FT, et al. Left Atrial Fibrosis and Risk of Cerebrovascular and Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1311-21. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.758.
981. Yamaguchi T, Otsubo T, Takahashi Y, Nakashima K, Fukui A, Hirota K, et al. Atrial Structural Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation is a Diffuse Fibrotic Process: Evidence from High-Density Voltage Mapping and Atrial Biopsy. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(6):e024521. doi: 10.1161/JAHA.121.024521.
982. Sun Y, Song S, Zhang Y, Mo W, Zhang X, Wang N, et al. Effect of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors on Left Atrial Remodeling and Prognosis in Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2022;9(1):667-75. doi: 10.1002/ehf2.13691.
983. Oraili A, Healey JS, Kowalik K, Pandey AK, Benz AP, Wong JA, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Eur Heart J.* 2024;45(10):756-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehad811.
984. Abdelhadi NA, Ragab KM, Elkholy M, Koneru J, Ellenbogen KA, Pillai A. Impact of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors on Atrial Fibrillation Recurrence Post-Catheter Ablation among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2025;36(3):673-82. doi: 10.1111/jce.16544.
985. Desai MY, Okushi Y, Wolski K, Geske JB, Owens A, Saberi S, et al. Mavacamten-Associated Temporal Changes in Left Atrial Function in Obstructive HCM: Insights from the VALOR-HCM Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2025;18(3):251-62. doi: 10.1016/j.jcmg.2024.08.005.
986. Masri A, Cardoso RN, Abraham TP, Claggett BL, Coats CJ, Hegde SM, et al. Effect of Aficamten on Cardiac Structure and Function in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: SEQUOIA-HCM CMR Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2024;84(19):1806-17. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.015.
987. Tower-Rader A, Furiase N, Puthumana JJ, Kruse J, Li Z, Andrei AC, et al. Effects of Septal Myectomy on Left Ventricular Diastolic Function and Left Atrial Volume in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2014;114(10):1568-72. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.08.029.
988. Xiong B, Li D, Wang J, Gyawali L, Jing J, Su L. The Effect of Catheter Ablation on Left Atrial Size and Function for Patients with Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0129274. doi: 10.1371/journal.pone.0129274.
989. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(2):91-6. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00440-2.
990. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacsi P, et al. Palliative Care in Heart Failure: A Position Statement from the Palliative Care Workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):433-43. doi: 10.1093/eurjhf/hfp041.
991. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37(4):531-46. doi: 10.1016/j.cjca.2021.01.017.
992. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, Heidenreich PA, Jaenicke C, Stough WG, et al. End-of-Life Care in Patients with Heart Failure. *J Card Fail.* 2014;20(2):121-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.12.003.
993. Conselho Federal de Medicina (BR). Resolução CFM nº 1.805, de 9 de novembro de 2006. Na Fase Terminal de Enfermidades Graves e Incuráveis é Permitido ao Médico Limitar ou Suspender Procedimentos e Tratamentos que Prolonguem a Vida do Doente, Garantindo-lhe os Cuidados Necessários para Aliviar os Sintomas que Levam ao Sofrimento, na Perspectiva de uma Assistência Integral, Respeitada a Vontade do Paciente ou de seu Representante Legal. *Diário Oficial da União.* 2006 nov 28;(228 Seção 1):169.
994. Esporcatte R, Rangel FO, Mourilhe-Rocha R. Finitude da Vida: Eutanásia e Distanásia. In: Esporcatte R, Rangel FO, Mourilhe-Rocha R, editors. *Cardiologia Intensiva: Bases Práticas.* Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 337-46.
995. Emanuel L, Scandrett KG. Decisions at the End of Life: Have we Come of Age? *BMC Med.* 2010;8:57. doi: 10.1186/1741-7015-8-57.
996. Bomtempo TV. O Direito de Morrer com Dignidade [Internet]. Rio Grande: Âmbito Jurídico; 2018 [cited 2026 Jun 21]. Available from: http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=10386.
997. Goldraich LA, Etges APBDS, Hastenteufel LCT, Lemos DM, Zuckermann A, Mehra MR, et al. The Cost of Medical Management in Advanced Heart Failure: A Latin American Perspective. *Arq Bras Cardiol.* 2025;122(10):e20240813. doi: 10.36660/abc.20240813.
998. Urbich M, Globe G, Pantiri K, Heisen M, Bennison C, Wirtz HS, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014-2020). *Pharmacoeconomics.* 2020;38(11):1219-36. doi: 10.1007/s40273-020-00952-0.
999. Nichols GA, Qiao Q, Linden S, Kraus BJ. Medical Costs of Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes among Newly Diagnosed Heart Failure Patients with Reduced, Mildly Reduced, and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2023;198:72-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.04.035.
1000. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(2):e20240079. doi: 10.36660/abc.20240079.
1001. Wei C, Heidenreich PA, Sandhu AT. The Economics of Heart Failure Care. *Prog Cardiovasc Dis.* 2024;82:90-101. doi: 10.1016/j.pcad.2024.01.010.
1002. Villela PB, Santos SC, Oliveira GMM. Heart Failure Quantified by Underlying Cause and Multiple Cause of Death in Brazil between 2006 and 2016. *BMC Public Health.* 2021;21(1):2100. doi: 10.1186/s12889-021-12173-x.
1003. Ghisleni EC, Astolfi VR, Zimmermann L, Lira CNL, Nascimento EF, Etges APBS, et al. Value-Based Health Care in Heart Failure: Quality of Life and Cost Analysis. *Clinics.* 2023;78:100294. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100294.

1004. Goldraich LA, Neyeloff JL, Etges APBS, Zeilmann LG, Hastenteufel LT, Ghisleni EC, et al. Heart Transplantation Cost Composition in Brazil: A Patient-Level Microcosting Analysis and Comparison with International Data. *J Card Fail.* 2018;24(12):860-3. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.10.011.
1005. Glick H, Cook J, Kinosian B, Pitt B, Bourassa MG, Pouleur H, et al. Costs and Effects of Enalapril Therapy in Patients with Symptomatic Heart Failure: An Economic Analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Treatment Trial. *J Card Fail.* 1995;1(5):371-80. doi: 10.1016/s1071-9164(05)80006-5.
1006. Taylor M, Scuffham PA, Chaplin S, Papo NL. An Economic Evaluation of Valsartan for Post-MI Patients in the UK who are Not Suitable for Treatment with ACE Inhibitors. *Value Health.* 2009;12(4):459-65. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00494.x.
1007. Caro JJ, Migliaccio-Walle K, O'Brien JA, Nova W, Kim J, Hauch O, et al. Economic Implications of Extended-Release Metoprolol Succinate for Heart Failure in the MERIT-HF Trial: A US Perspective of the MERIT-HF Trial. *J Card Fail.* 2005;11(9):647-56. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.06.433.
1008. Rohde LE, Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA. Cost-Effectiveness of Heart Failure Therapies. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(6):338-54. doi: 10.1038/nrcardio.2013.60.
1009. Kansal AR, Cowie MR, Kielhorn A, Krotneva S, Tafazzoli A, Zheng Y, et al. Cost-Effectiveness of Ivabradine for Heart Failure in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5):e003221. doi: 10.1161/JAHA.116.003221.
1010. Koeche C, Nogueira ACC, Amaral GPDS, Guimarães AJBA, Neiva YB, Souza AMO, et al. Cost-Effectiveness of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Ischemic and Nonischemic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Perspective from a Universal Healthcare System. *Value Health Reg Issues.* 2025;47:101084. doi: 10.1016/j.vhri.2025.101084.
1011. Naves MCX, Amato AA, Zimmermann IR, Peixoto HM. Dapagliflozin for the Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Brazil: A Cost-Effectiveness Analysis. *Lancet Reg Health Am.* 2024;42:100968. doi: 10.1016/j.lana.2024.100968.
1012. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Sacubitril/Valsartana para o Tratamento de Pacientes adultos com Insuficiência Cardíaca Crônica Sintomática (NYHA classe II-IV) com Fração de Ejeção Reduzida [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2026 Jun 21]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_sacubitril-valsartana_ic_cp70_2018.pdf.
1013. Kühr EM, Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-Effectiveness of Supervised Exercise Therapy in Heart Failure Patients. *Value Health.* 2011;14(5 Suppl 1):S100-7. doi: 10.1016/j.jval.2011.05.006.
1014. Ruschel KB, Rabelo-Silva ER, Rohde LE, Souza EN, Mussi CM, Polanczyk CA. Cost-Effectiveness of a Home Visit Program for Patients with Heart Failure in Brazil: Evidence from a Randomized Clinical Trial. *Value Health Reg Issues.* 2018;17:81-87. doi: 10.1016/j.vhri.2018.03.006.
1015. Decker SRR, Wainstein RV, Scolari FL, Rosa PR, Schneider D, Fogazzi DV, et al. Cost-Utility of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Refractory Cardiogenic Shock: A Brazilian Perspective Study. *Arq Bras Cardiol.* 2024;121(8):e20230672. doi: 10.36660/abc.20230672.
1016. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Monitoramento Remoto de Dispositivos Cardíacos Implantáveis [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Relatório de Recomendação nº 281 [cited 2025 Mar 26]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/biotronik_monitoramento_de_dispositivos_cardiacos_281_2017_final_web.pdf.
1017. Ribeiro RA, Stella SF, Camey SA, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, et al. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter-Defibrillators in Brazil: Primary Prevention Analysis in the Public Sector. *Value Health.* 2010;13(2):160-8. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00608.x.
1018. Ribeiro RA, Stella SF, Zimmerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-Effectiveness of Implantable Cardioverter Defibrillators in Brazil in the Public and Private Sectors. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5):577-86. doi: 10.1590/s0066-782x2010005000134.
1019. Bertoldi EG, Rohde LE, Zimmerman LI, Pimentel M, Polanczyk CA. Cost-Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure: The Perspective of a Middle-Income Country's Public Health System. *Int J Cardiol.* 2013;163(3):309-15. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.046.
1020. Wherry K, Holbrook R, Higuera L, Fujii F, Rodriguez DA. Cost-Effectiveness Analysis of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy for Primary Prevention Patients with Additional Risk Factors in Brazil. *Int J Cardiovasc Sci.* 2021;34(6):692-701. doi: 10.36660/ijcs.20200016.

