

## CAPÍTULO 16

### A IMPORTÂNCIA DA ABORDAGEM CLÍNICA E TERAPÊUTICA PARA MANEJO E TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AVANÇADA

Authyiolla Lopes Montenegro Andreatta Lemos;  
Bertha de Queiroz Camillo;  
Elane Cristina Magalhães Alves;  
Laís Ferreira Carrijo;  
Levi de Albuquerque Lopes Cavalcante;  
Marcos Vinicius Alves Vieira;  
Maria Sílvia da Fonseca e Silva Levy;  
Murilo Adolfo Fernandes

---

#### RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de mortalidade, hospitalizações e redução da qualidade de vida e de encargos para o sistema de saúde. O aumento da prevalência e a melhoria da sobrevivência da IC, assim como o envelhecimento da população, têm levado a um aumento do número de pacientes que evoluem para um estado avançado de IC. Isso representa um desafio para o tratamento clínico, uma vez que esses pacientes geralmente apresentam sintomas graves e qualidade de vida marcadamente prejudicada, se tornam menos responsivos ou não toleram terapias baseadas em evidências, correm alto risco de hospitalizações de curto prazo e morte. Os resultados permanecem ruins em pacientes não adequados para suporte circulatório mecânico (SCM) de longo prazo ou transplante cardíaco. Além disso, apenas uma proporção limitada de pacientes com IC avançada precisa ser selecionada para terapias avançadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Insuficiência cardíaca; Transplante de coração; Dispositivos de Terapia de ressincronização cardíaca; Diuréticos; Cuidados paliativos

#### 1. EPIDEMIOLOGIA

A insuficiência cardíaca (IC) afeta 6,2 milhões de adultos americanos, com uma incidência de cerca de 21 pessoas a 1.000 habitantes após os 65 anos de idade. As projeções estimam que, até 2030, mais de 8 milhões de pessoas com mais de 18 anos serão afetadas pela IC. Estimar a prevalência da IC avançada continua sendo um desafio epidemiológico, resultante da

incidência relativamente baixa da doença e da dependência da definição de uma série de terapias em evolução<sup>1,2</sup>.

Há mais de uma década, uma análise transversal de base populacional sugeria que a IC avançada afetava 0,2% da população – quase 13 mil pessoas –, enquanto os dados do registro Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM) indicava uma prevalência próxima de 5% entre pacientes hospitalizados, quase 23.000 indivíduos<sup>3,4</sup>. Porém, com o aumento dos casos mundiais da IC, a doença avançada irá, sem dúvida, crescer em paralelo. Para se ter uma ideia, somente em 2016, mais de 3.000 pacientes foram tratados com um dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD) e mais de 3.000 receberam transplantes cardíacos nos Estados Unidos, com mais 3.500 pessoas aguardando transplante<sup>7,8</sup>.

## **2. DEFINIÇÃO**

Vários sistemas de classificação foram desenvolvidos para caracterizar pacientes com IC e definir aqueles com doença avançada. A classe funcional IV da New York Heart Association (NYHA), por exemplo, considera aqueles com sintomas em repouso e qualquer atividade física. Em 2001, o American College of Cardiology e a American Heart Association (ACC/AHA) passaram a descrever pacientes em estágio D como aqueles que necessitam de intervenções especializadas devido a sintomas refratários, apesar da terapia médica máxima<sup>9</sup>. O sistema de classificação do Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulation (INTERMACS), por sua vez, foi desenvolvido para estratificar o risco de pacientes com IC avançada para melhor definir o prognóstico e a urgência da intervenção<sup>10</sup>.

Estes sistemas de classificação podem ser usados em paralelo para definir com mais precisão onde um paciente individual se encontra no espectro dessa doença progressiva. As sociedades profissionais também publicaram definições de consenso para melhorar a identificação precoce e o tratamento de pacientes que dependem de combinações de sintomas, dados objetivos e intervenções terapêuticas<sup>9,10</sup>.

O curso clínico altamente imprevisível da IC pode desafiar até mesmo o profissional mais experiente a identificar corretamente o momento ideal de encaminhamento para um especialista em IC. Enquanto alguns casos são abruptos e óbvios, outros estão relacionados com doenças progressivas, que evoluem sutilmente ao longo do tempo. A adição de medidas objetivas de desempenho no exercício, qualidade de vida, estrutura e função cardíaca, biomarcadores e avaliações laboratoriais e carga de arritmia são úteis na avaliação contínua de pacientes com IC crônica e podem servir como complementos importantes para evitar a sensação de estabilidade clínica. O consenso apoia o conceito de encaminhamento precoce para evitar a debilitação e a disfunção de órgãos-alvo que acompanham a IC avançada prolongada, podendo impedir a candidatura a terapias avançadas<sup>11,12</sup>.

## **2\_Fisiopatologia**

A avaliação das propriedades do fluxo da bomba sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo é fundamental para compreender a progressão da IC, os efeitos dos medicamentos recomendados e a necessidade de terapias para IC avançada. No modelo mais frequente de progressão da doença, um paciente com distúrbios estruturais (estágio B da classificação AHA/ACC) apresenta uma redução na fração de ejeção (FE) devido principalmente a um aumento no volume diastólico final (VDF), apesar de um volume sistólico (VS) geralmente normal. As terapias recomendadas nesta fase se concentram na prevenção do crescimento do EDV e no favorecimento da remodelação reversa – inibidores da ECA, betabloqueadores, antagonistas dos receptores minerais<sup>11</sup>.

Pacientes com sintomas de IC (estágio C da classificação AHA/ACC) apresentam elevação evidente do VDF com aumento da pressão diastólica final (PDF) do ventrículo esquerdo e das pressões pulmonares, progredindo para disfunção cardíaca direita e congestão venosa sistêmica, o que explica o avanço da limitação do exercício. O marco dessa etapa depende dos diuréticos, capazes de reduzir os volumes circulantes. Porém, na fase aguda, os pacientes podem se beneficiar do uso de vasodilatadores, dopamina em baixas doses ou ultrafiltração (UF), variando de acordo com o quadro clínico<sup>11</sup>.

A terapia crônica de pacientes sintomáticos de IC pode ser melhorada com a dependência de medicamentos que favorecem a remodelação cardíaca e a hemodinâmica. Sacubitril/valsartana, por exemplo, demonstrou reduzir o enchimento e as pressões pulmonares também em pacientes com disfunção cardíaca grave<sup>13</sup>. A redução da pressão de cunha do ventrículo esquerdo está documentada após a introdução do SGLT2i no tratamento da IC<sup>14</sup>.

A principal característica predominante em pacientes com IC avançada é a redução do VS, muitas vezes acompanhada de maior dilatação do VÉ, características que progridem com o continuum da doença e muitas vezes são associadas à regurgitação mitral, o que agrava a sobrecarga de volume, dilatação ventricular e redução do VS. Esse padrão explica a baixa eficácia da GDMT e dos diuréticos nesse fenótipo, justificando o uso de terapias avançadas como inotrópicos, MCS ou transplante cardíaco (HTx), quando possível<sup>15,16</sup>.

## **3. ABORDAGEM CLÍNICA**

Os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação completa para excluir causas reversíveis de IC e garantir o tratamento com terapia médica orientada por diretrizes e máxima tolerada<sup>9</sup>. Testes para isquemia em pacientes selecionados, tratamento cirúrgico ou percutâneo de doença valvular, tratamento de arritmias atriais e ventriculares – incluindo alta carga

de contração ventricular prematura –, avaliação de outras condições sistêmicas, como doenças da tireoide e sarcoidose, e teste de abstinência de abuso de substâncias podem identificar pacientes cuja função cardíaca nativa melhorará suficientemente. Além dos antagonistas da renina-angiotensina, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona, os inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina são agora recomendados rotineiramente em pacientes com sintomas crônicos de IC classe funcional II/III da NYHA e pressão arterial adequada, embora sua eficácia e segurança ainda não tenham sido comprovadas em pacientes com IC avançada<sup>17</sup>.

A terapia de ressincronização cardíaca também pode melhorar os sintomas, a capacidade de exercício, a remodelação reversa e a fração de ejeção em pacientes adequadamente selecionados. Para aqueles com regurgitação mitral secundária moderada a grave, o reparo da válvula mitral transcatereter parece melhorar a sobrevida e a ausência de hospitalizações por IC<sup>18,19</sup>. A consideração da candidatura para terapias avançadas de IC é apropriada para pacientes com disfunção ventricular residual e sintomas limitantes, apesar das tentativas agressivas de otimização médica, elétrica e mecânica<sup>9</sup>.

Na ausência de contraindicações para terapias avançadas, o paciente deve ser submetido a avaliação da estabilidade clínica e hemodinâmica, perfusão sistêmica e função de órgãos-alvo. A evidência de choque ou disfunção renal/hepática rapidamente progressiva deve levar ao encaminhamento urgente para um centro especializado em IC<sup>12</sup>.

Para pacientes com IC crônica, a investigação inicial deve envolver a identificação e o tratamento de causas reversíveis de cardiomiopatia. Uma vez que esses aspectos tenham sido excluídos – ou não tenha havido melhora clínica apesar da correção desses processos –, a terapia médica orientada pelas diretrizes e a terapia com dispositivos devem ser otimizadas. Caso ocorra piora da função do órgão-alvo ou choque, os pacientes devem ser transferidos para um centro especializado e avaliados para terapias avançadas. Os cuidados paliativos devem estar envolvidos com todos os pacientes suficientemente doentes para se qualificarem para terapias avançadas, sejam ou não candidatos a dispositivo de assistência ventricular ou transplante<sup>9,12</sup>.

O teste de esforço cardiopulmonar pode ser o teste de estratificação de risco mais importante em pacientes com IC avançada<sup>20</sup>. As diretrizes da International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) apoiam a avaliação do transplante naqueles com VO<sub>2</sub> máx <12 ml/kg/min (<14 ml/kg/min se houver intolerância ao betabloqueador) ou <50% do valor previsto<sup>21,22</sup>. Além do VO<sub>2</sub> de pico, pacientes com equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/Vco<sub>2</sub>) >35 têm um prognóstico ruim e devem ser considerados para terapias avançadas<sup>22</sup>. Outra métrica comumente usada é a distância percorrida em 6 minutos, considerada uma medida da capacidade funcional que reflete o desempenho do exercício e a capacidade do paciente de realizar as atividades da vida diária. A distância percorrida em 6 min está

altamente correlacionada com o VO<sub>2</sub> pico e seu impacto na sobrevivência<sup>23,24</sup>.

O cateterismo cardíaco direito é um componente crítico da avaliação e manejo de pacientes em choque cardiogênico e aqueles avaliados para terapias avançadas<sup>25,26</sup>. A hemodinâmica invasiva pode ser útil para informar a tomada de decisão em relação à farmacoterapia específica, assim como as terapias avançadas duráveis para IC, fornecendo avaliação da pressão de enchimento cardíaco do lado esquerdo e direito, presença de hipertensão pulmonar, débito cardíaco e medidas de desempenho do ventrículo direito (VD)<sup>27,28</sup>.

A capacidade de otimizar as pressões de enchimento demonstrou ser um poderoso preditor de resultados – até mesmo em maior grau do que o débito cardíaco sozinho<sup>29</sup>. Em um ensaio randomizado e controlado de um dispositivo implantável de monitoramento ambulatorial da pressão arterial pulmonar, que orientou a terapia médica direcionada em pacientes com IC classe funcional III da NYHA, os pacientes tratados com monitoramento hemodinâmico apresentaram uma redução significativa na hospitalização por IC descompensada<sup>30</sup>. Os pacientes no grupo de tratamento também tiveram pressões arteriais pulmonares significativamente mais baixas, mais dias fora do hospital e melhorias na qualidade de vida em comparação com os controles<sup>31</sup>.

A insuficiência do VD é comum na IC avançada e está associada ao aumento da mortalidade<sup>32</sup>. A disfunção do VD associada à hipertensão pulmonar, por sua vez, acarreta um mau prognóstico<sup>33</sup>. Em pacientes selecionados para LVAD durável, a disfunção pré-implantação do VD pode representar uma contraindicação relativa ou absoluta, pois a insuficiência pós-operatória precoce do VD está associada a morbidade e mortalidade excessivas, sendo a otimização das pressões de enchimento do lado direito e do desempenho do VD é relevante para resultados bem-sucedidos<sup>34</sup>.

A hipertensão pulmonar também representa uma possível barreira ao transplante cardíaco, com uma resistência vascular pulmonar de >3 a 4 unidades de Woods sendo associada ao aumento do risco de mortalidade pós-transplante<sup>35</sup>. Se houver hipertensão pulmonar proibitiva, o tratamento com LVAD como ponte para o transplante cardíaco, em combinação com vasodilatadores pulmonares, pode normalizar a hipertensão pulmonar refratária ao medicamento e parece ter resultados pós-transplante aceitáveis<sup>36</sup>.

#### **4. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS**

Pacientes com IC avançada frequentemente necessitam de terapia farmacológica ou de um suporte circulatório mecânico (SCM) temporário enquanto aguardam um SCM de longo prazo ou um transplante cardíaco. Para IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), o tratamento envolve o início e a manutenção de terapia médica orientada por diretrizes,

incluindo medicamentos, como inibidores da enzima conversora de angiotensina/antagonistas do receptor de angiotensina ou inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNIs), antagonistas dos receptores mineralocorticoides, betabloqueadores e inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2). Caso os pacientes apresentem piora dos sintomas de IC ou declínio progressivo apesar da manutenção terapêutica<sup>37</sup>, as seguintes estratégias de tratamento para IC avançada devem ser consideradas:

## **4.1 TERAPIAS MEDICAMENTOSAS**

### **4.1.1 Inotrópicos**

Na IC aguda descompensada, os agentes inotrópicos podem ter efeito positivo nos parâmetros hemodinâmicos, reduzindo a congestão, aumentando o débito cardíaco e melhorando a perfusão periférica. O uso de agentes inotrópicos tradicionais também pode levar à isquemia miocárdica ou taquiarritmias e estimular o curso clínico da doença<sup>38</sup>. Apesar dos riscos potenciais associados aos agentes inotrópicos, eles podem ser administrados a um subgrupo de pacientes com IC que não respondem a outras terapias e apresentam hipoperfusão de órgãos-alvo<sup>11</sup>.

Em pacientes com choque cardiogênico, a noradrenalina é preferida à epinefrina<sup>39</sup> ou dopamina<sup>40</sup>, enquanto a milrinona e a dobutamina demonstram resultados comparáveis aos inotrópicos com base em estudos recentes<sup>41,42</sup>. O sensibilizador de cálcio levosimendana pode ser considerado para pacientes com IC aguda descompensada em uso de betabloqueadores, pois seu mecanismo de ação difere do desempenhado pela dobutamina<sup>43</sup>. Meta-análises mostraram que o levosimendan em pacientes com IC avançada melhora a sobrevida e reduz as taxas de readmissão hospitalar<sup>44,45</sup>.

A decisão de usar infusões contínuas de inotrópicos em ambiente domiciliar ou uma terapia de transição para facilitar a candidatura de um paciente a terapias avançadas, como SCM, deve ser baseada em uma abordagem individualizada após uma discussão cuidadosa com o paciente e sua família. Normalmente, esse tratamento é indicado para pacientes com IC avançada que esgotaram todas as outras opções e têm uma expectativa de vida limitada. O monitoramento rigoroso é essencial para garantir o uso seguro e eficaz de inotrópicos nesses pacientes<sup>46</sup>.

### **4.1.2 Diuréticos**

A disfunção renal é uma comorbidade comum em pacientes com IC, e o curso clínico da IC avançada é frequentemente caracterizado por resistência diurética<sup>47</sup>. Se a sobrecarga de volume persistir, apesar do uso de doses diuréticas estáveis, a dose do diurético de alça pode ser duplicada inicialmente, seguida pela administração de outros tipos de diuréticos, como tiazidas ou metolazona<sup>48</sup>. Em pacientes com IC aguda descompensada, o

estudo Diuretic Optimization Strategies Evaluation (DOSE)<sup>48</sup> revelou que a infusão contínua de diuréticos de alça e o tratamento em bolus intermitente apresentaram resultados clínicos semelhantes. Em um pequeno estudo retrospectivo que investigou IC avançada refratária a medicamentos, a terapia de substituição renal intermitente foi associada a uma diminuição do risco de morte ou implantação de LVAD em comparação com a infusão contínua de inotrópicos<sup>49</sup>.

Pacientes em choque cardiogênico correm risco de instabilidade hemodinâmica devido às alterações de fluidos que podem ocorrer durante a hemodiálise intermitente. A terapia de substituição renal contínua, que remove gradualmente líquidos e toxinas por meio da aplicação de uma força motriz veno-venosa usando uma bomba externa, é mais usada para terapia de substituição renal nesta população<sup>26</sup>. Embora a terapia de substituição renal possa ser considerada para pacientes com resistência aos diuréticos, ainda há poucos dados conclusivos sobre seus resultados, por isso também requer tratamento individualizado<sup>15</sup>.

## **4.2 TERAPIAS DE DISPOSITIVOS**

### **4.2.1 Terapia de ressincronização cardíaca**

Embora a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) seja útil e recomendada para pacientes com ICFER, existem dados limitados sobre sua eficácia em pacientes com IC avançada – como, por exemplo, classe IV da NYHA –, representando menos de 10% dos casos. No estudo randomizado e controlado Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in HF (COMPANION)<sup>51</sup>, que incluiu pacientes com classe III a IV da NYHA e QRS de 120 ms ou superior, tanto o TRC com marca-passo (TRC-P) quanto o desfibrilador (TRC-D) reduziram os desfechos primários de morte ou hospitalização em comparação com um grupo submetido somente aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

No subgrupo com classe IV ambulatorial da NYHA, a terapia com TRC-P e TRC-D atrasou os tempos de morte e hospitalização e tendeu a melhorar a sobrevida. O tempo até a morte súbita foi significativamente reduzido no grupo TRC-D, sugerindo que a TRC melhora os resultados em alguns pacientes com IC avançada, mas o benefício é menos certo em pacientes dependentes de inotrópicos<sup>52</sup>. Estudos observaram que pacientes com dilatação substancial do VE e menos dissincronia têm menores chances de remodelamento reverso e sobrevida após TRC. Embora atualmente não haja evidências suficientes para determinar se a implantação da TRC é apropriada para pacientes com IC avançada, qualquer decisão deve ser individualizada e baseada no objetivo geral<sup>53</sup>.

Recentemente, a estimulação do ramo esquerdo (LBBP) foi introduzida como uma alternativa à estimulação biventricular convencional (BVP) para TRC. O LBBP estimula diretamente o ramo esquerdo, que, de

acordo com relatos, é mais promissora e adaptável do que a BVP<sup>54,55</sup>. Técnicas de estimulação da área do ramo esquerdo (LBBAP) também foram desenvolvidas, incluindo estimulação septal do VE e LBBP, demonstrando semelhanças com a ativação fisiológica do VE<sup>56,57</sup>. Porém, para pacientes com dissincronia elétrica grave na IC avançada, o LBBAP pode nem sempre proporcionar uma sincronização elétrica ideal. Por isso, o LBBAP em combinação com BVP (estimulação sequencial do VE) tem sido explorado como uma solução potencial para melhorar a sincronização e os resultados clínicos<sup>56</sup>.

Recentemente, Jastrzebski et al<sup>58</sup> investigaram a TRC otimizada para LBBAP (LOT-CRT) em pacientes com TRC indicada ou que não responderam apenas ao BVP. O estudo incluiu pacientes com dissincronia grave e QRS largo (média de 181 ms) e os resultados mostraram que o LOT-CRT gerou maior estreitamento do QRS em comparação com o BVP ou o LBBAP isoladamente, indicando melhor sincronia elétrica nesta população específica. Além disso, o LOT-CRT apresentou mais remodelação reversa no VE e melhora da classe NYHA em comparação com BVP ou LBBAP isoladamente.

#### **4.2.2 Desfibrilador cardioversor implementável**

O CDI pode prevenir a morte súbita cardíaca (MSC). Por isso, é indicado para a prevenção primária da MSC na IC avançada. Porém, não melhora os sintomas nesta população. Em 2002, o Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II)<sup>59</sup> relatou que pacientes com infarto do miocárdio (IM) prévio e FEVE  $\leq 30\%$  obtiveram benefícios de sobrevida com o CDI. Considerando que mais de 70% dos pacientes incluídos nesse estudo eram classe I-II da NYHA, os resultados não são diretamente aplicáveis à IC avançada.

No estudo Sudden Cardiac Death in HF (SCD-HeFT)<sup>60</sup>, o uso de um CDI reduziu significativamente a mortalidade em comparação com a terapia com amiodarona. Mas, esse efeito não foi observado em pacientes com sintomas avançados. O ensaio Defibrillator Implantation in Patient with Noischemic Systolic HF (DANISH)<sup>61</sup>, por sua vez, incluiu pacientes com cardiomiopatia não isquêmica e FEVE  $\leq 35\%$  com ou sem CDI; não houve diferenças significativas nas taxas de mortalidade a longo prazo entre os dois grupos. Reunidos, os dados publicados nesses estudos indicam que o papel dos CDI na IC avançada requer investigação mais aprofundada, uma vez que a introdução de novos medicamentos para IC, como ARNIs e inibidores de SGLT2, melhorou os resultados gerais desde que eles foram realizados<sup>59-61</sup>.

#### **4.2.3 Reparo da válvula mitral transcatereter borda a borda**

Normalmente, a disfunção do VE afeta negativamente o fechamento da válvula mitral, levando ao fechamento assimétrico. A dilatação grave do



VE promove amarração simétrica em ambos folhetos da válvula, resultando em regurgitação mitral (RM), que reflete a gravidade da disfunção VE subjacente. A RM funcional com uma válvula estruturalmente normal é classificada como RM secundária<sup>62-64</sup>. Porém, evidências crescentes revelam que a disfunção assimétrica do folheto mitral pode ocorrer em pacientes com disfunção global do VE, pois não afeta necessariamente a câmara de maneira homogênea<sup>62</sup>.

Pacientes com RM desproporcional – com RM grave que não pode ser explicada pela gravidade da dilatação do VE – devem ser diferenciados daqueles com RM proporcional, pois não respondem satisfatoriamente às terapias médicas<sup>65</sup>. O reparo transcaterter da válvula mitral borda a borda (TEER) para RM é a opção terapêutica no caso de sintomas persistentes após PCDT nesses pacientes<sup>66</sup>. No estudo Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patient with Functional Mitral Regurgitation (COAPT)<sup>67</sup>, a maioria dos pacientes inscritos apresentava RM desproporcional, com apenas 10% dos pacientes com RM proporcional apresentando índice de volume diastólico final do VE  $>96 \text{ mL/m}^2$  e área efetiva do orifício regurgitante  $\leq 30 \text{ mm}^2$ . Em uma análise *post hoc* deste estudo, o TEER foi acompanhado por uma redução significativa do risco de mortalidade por todas as causas e hospitalização por IC<sup>62</sup>.

A proporcionalidade da RM, porém, é uma estrutura conceitual. Por isso, selecionar pacientes apenas com base nessa hipótese ainda é questionável. Segundo dados recentes de registros europeus, pacientes com IC avançada que aguardavam transplante cardíaco – a maioria com RM proporcional – foram submetidos a TEER como estratégia ponte e dois terços deles deixaram de apresentar riscos de morte, transplante cardíaco urgente/implantação de LVAD, e hospitalização por IC<sup>67</sup>. Ainda são necessárias evidências robustas para TEER na IC avançada, e o parecer médico continua sendo atualmente uma parte importante da decisão na maioria dos casos, juntamente com os parâmetros ecocardiográficos para RM<sup>62-67</sup>.

#### **4.2.4 Suporte circulatório mecânico**

O SCM pode ser classificado em dispositivos de curto e longo prazo para o manejo de pacientes com IC avançada ou choque cardiogênico<sup>26</sup>. Atualmente não existem evidências suficientes para estabelecer o uso ideal de dispositivos SCM como intervenção terapêutica para pacientes com insuficiência circulatória. Os dados de suporte disponíveis são baseados, principalmente, em pequenos ensaios randomizados com desfechos hemodinâmicos ou estudos observacionais que demonstraram melhores taxas de sobrevida em pacientes selecionados em comparação com controles históricos e experiência clínica<sup>68-70</sup>. Para pacientes com choque cardiogênico, o registro INTERMACS mostrou que a mortalidade em 1 mês

para os perfis INTERMACS 1 e 2 atingiu 38%, e a mortalidade precoce após a implantação do MCS permaneceu muito alta<sup>71,73</sup>.

#### **4.2.5 Suporte circulatório mecânico de curto prazo**

A SCM temporária – ou de curto prazo – pode ser realizada para diversos fins em pacientes com insuficiência circulatória e que apresentam instabilidade hemodinâmica, apesar da terapia médica completa. Pode ser usado durante alguns dias até algumas semanas, dependendo do estado clínico do indivíduo. É realizado como uma ponte para a recuperação (BTR) para aguardar a recuperação da função cardíaca. Quando a recuperação é improvável, pode ser realizada como uma estratégia de ponte para ponte (BTB) ou ponte para decisão (BTD) para SCM de longo prazo ou transplante cardíaco em pacientes com perfis INTERMACS 1 ou 2<sup>74</sup>; ponte para transplante (BTT), quando o transplante cardíaco é urgentemente necessário; ou como uma estratégia de ponte para a candidatura (BTC), quando o transplante cardíaco não é imediatamente possível devido a contraindicações em outros órgãos, como disfunção cerebral<sup>15</sup>.

Os dispositivos SCM percutâneos temporários incluem os sistemas TandemHeart, Impella, entre outros. Embora a bomba de balão intra-aórtico (BIA) ainda esteja disponível, seu uso diminuiu depois que o estudo IABP-SHOCK II, que envolveu pacientes com choque cardiogênico relacionado ao IM, mostrou que o dispositivo não reduziu a mortalidade em comparação com aqueles sem suporte de BIA<sup>75,76</sup>. A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) veno-arterial, por sua vez, apoia os sistemas cardiovascular e respiratório, sendo frequentemente usada para tratar a insuficiência circulatória<sup>77</sup>.

Devido ao acesso periférico utilizado, suas complicações potenciais incluem dano isquêmico aos membros, infecção, tromboembolismo, acidente vascular cerebral, sangramento e hemólise<sup>77</sup>. A inserção periférica geralmente resulta em aumento da pós-carga do VE, o que pode causar descarga insuficiente do VE. Várias técnicas podem ser usadas para solucionar essa questão, incluindo ECMO em conjunto com BIA, septostomia atrial, suporte Impella e outras técnicas de ventilação que resultem em decompressão ventricular mais adequada<sup>26,78</sup>.

Embora o acesso periférico seja um método comum, a ECMO central pode utilizar vários locais de canulação arterial. A ECMO veno-arterial central, por exemplo, pode ser realizada por meio de artérias inominada, axilar ou subclávia, ou mesmo da aorta ascendente<sup>79-81</sup>. A realização da ECMO por meio de uma abordagem central apresenta diversas vantagens em relação à ECMO periférica. Por exemplo, uma cânula venosa pode ser introduzida diretamente no átrio esquerdo para descomprimir o VE de maneira ideal; útil quando há alto risco de isquemia distal do membro devido à má vascularização periférica; e capaz de promover a mobilidade do paciente e, teoricamente, diminuir o risco de hipoperfusão cerebral e trombose da raiz da

aorta. Embora sejam necessárias mais evidências, a ECMO central é uma opção ao considerar MCS para BTC ou BTT, dependendo da condição do paciente<sup>82</sup>.

#### **4.2.6 Suporte circulatório mecânico de longo prazo**

Em pacientes específicos, o SCM de longo prazo (durável) é recomendado quando a terapia médica otimizada ao máximo é insuficiente ou quando o SCM de curto prazo não resultou em melhora cardíaca, com o objetivo de melhorar a sobrevida e a qualidade de vida. Também pode ser usado para manter a vida do paciente até o transplante cardíaco, enquanto se espera a resolução das contraindicações ao transplante cardíaco, ou como terapia de destino (TD)<sup>15</sup>.

A terapia preferida mais estabelecida para SCM de longo prazo é o LVAD durável. Ensaios recentes, incluindo o MOMENTUM 3<sup>83</sup>, demonstraram que o benefício de sobrevivência do suporte durável de LVAD em pacientes com IC avançada aumentou progressivamente, com uma taxa de sobrevivência de 2 anos de cerca de 80% com LVADs de fluxo centrífugo de nova geração, que é semelhante à sobrevivência precoce após transplante cardíaco<sup>83</sup>. Além disso, o INTERMACS 2020<sup>84</sup> relatou uma sobrevida média melhorada de mais de 4 anos para pacientes que receberam LVADs como TD e mais de 5 anos para pacientes que receberam LVADs como BTT.

Embora o suporte durável do LVAD tenha melhorado significativamente a capacidade funcional e a qualidade de vida em vários ensaios<sup>83,85,86</sup>, os pacientes ainda estão limitados pela dependência de uma bateria conectada por meio de um eletrodo percutâneo, o que limita esses benefícios. O LVAD durável deve ser considerado em pacientes com sintomas graves persistentes, apesar das terapias médicas e de dispositivos máximas<sup>15,84</sup>. Embora o número de transplantes cardíacos tenha aumentado constantemente desde o início dos anos 2000, sua procura de transplantes cardíacos excede os doadores disponíveis, aproximadamente 800 pacientes em lista de espera para um transplante cardíaco. Consequentemente, a utilização das LVADs surgiu como uma opção de tratamento promissora para IC avançada em países onde há uma grave escassez de doadores de órgãos<sup>87</sup>.

O LVAD durável pode ser implementado em alguns casos, como BTT ou TD, em pacientes com perfis INTERMACS 1 a 4, evitando MCS temporário. Mesmo em pacientes com perfis INTERMACS 5 e 6 com características de alto risco, terapias avançadas para IC – SMC de longo prazo ou transplante cardíaco – podem ser consideradas<sup>15</sup>. Porém, os resultados do LVAD em pacientes com perfil INTERMACS 1 são piores, e pacientes com perfis 5 a 7 que são ambulatoriais podem não se beneficiar do SCM com base na carga de sintomas<sup>88</sup>.

As contraindicações absolutas para LVAD incluem disfunção neurológica, renal ou hepática irreversível, não adesão médica e limitações

psicossociais graves, enquanto as contraindicações relativas incluem idade superior a 80 anos para TD, infecção sistêmica ativa, duração prolongada da ventilação mecânica, função cognitiva prejudicada, doença arterial periférica grave, malignidade não tratada e falta de apoio social<sup>89</sup>.

## **5. TRANSPLANTE DE CORAÇÃO**

O transplante cardíaco ainda é o padrão-ouro e a melhor opção de tratamento para IC avançada, se não for contraindicado. Os benefícios de mortalidade e morbidade do transplante cardíaco para pacientes selecionados com IC avançada se baseiam em estudos de coorte observacionais. De acordo com a International Society for Heart and Lung Transplantation<sup>87</sup> e a UnitedNetwork of Organ Sharing<sup>8</sup>, os receptores de transplante de coração adultos agora têm uma sobrevida média superior a 12 anos.

A melhoria no manejo dos pacientes antes e depois do transplante cardíaco levou a um aumento no número de candidatos elegíveis ao procedimento e a proporção de pacientes que sofreram rejeição após o primeiro ano diminuiu para menos de 15%<sup>87</sup>. Porém, a lesão do aloenxerto após o transplante cardíaco é muitas vezes difícil de reconhecer ou é confundida devido aos seus sintomas e sinais complexos. Imediatamente após o transplante, é necessário suspeitar dos efeitos dos fatores do doador – incluindo incompatibilidade de tamanho –, tempo de isquemia da cirurgia, técnica cirúrgica e rejeição precoce<sup>90</sup>.

É preciso suspeitar a rejeição quando há instabilidade hemodinâmica, arritmias súbitas ou disfunção ventricular, sendo necessários exames complementares nessas situações. Técnicas mais recentes, como ressonância magnética cardíaca, índice de resistência microcirculatória e DNA livre de células derivado de doador, podem ser úteis para vigilância da rejeição de aloenxertos<sup>90,91</sup>.

Além da rejeição ou disfunção primária do enxerto, vários desafios ainda são relacionados ao transplante cardíaco, incluindo a eficácia ou segurança da imunossupressão, como infecção, disfunção tardia do enxerto, vasculopatia do aloenxerto cardíaco e malignidade. Como o curso clínico difere completamente após o transplante, a seleção adequada dos pacientes é crucial<sup>15</sup>. As principais indicações e contraindicações estão resumidas na Tabela 1<sup>22,92</sup>.

É necessária uma avaliação cuidadosa dos pacientes para determinar se eles foram tratados de maneira ideal com PCDT; se possuem comorbidades, contam com apoio familiar e social; e se estabeleceram metas de cuidado. O processo de tomada de decisão para transplante cardíaco ou LVAD é complexo e individualizado para cada paciente, considerando condições médicas flutuantes. Também é importante planejar e reavaliar o tratamento para terapia avançada de IC antes de dar o próximo passo para o transplante cardíaco<sup>89</sup>.

**Tabela 3.** Indicações e contraindicações para transplante cardíaco

<b>Indicações</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• IC sistólica com comprometimento funcional grave ou sintomas refratários, apesar da terapia médica e do dispositivo ideal;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Classe funcional III-IV da NYHA;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• VO<sub>2</sub> máximo ≤ 12–14 mL/kg/min e/ou &lt; 50% do previsto no TCPE;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Choque cardiogênico refratário (por exemplo, infarto agudo do miocárdio, miocardite fulminante);</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Doença cardíaca isquêmica com angina intratável não viável para revascularização e não controlada com terapia médica máxima;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Arritmias ventriculares intratáveis, refratárias à terapia padrão;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cardiomiopatia hipertrófica, restritiva ou infiltrativa sintomática grave;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cardiopatia congênita sem hipertensão pulmonar fixa.</li></ul>
<b>Contraindicações</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Idade</b> – acima de 70 anos é contraindicação relativa dependendo das comorbidades associadas;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Malignidade</b> – a neoplasia ativa é contraindicação absoluta; cânceres em baixo grau ou em remissão podem ser viáveis;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Hipertensão pulmonar</b> – a resistência vascular pulmonar elevada (&gt; 3 WU), apesar do uso de vasodilatador ou terapia inotrópica, é uma contraindicação;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Diabetes</b> – diabetes não controlado e/ou dano grave associado a órgãos-alvo é uma contraindicação relativa;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Disfunção renal</b> – disfunção renal irreversível é uma contraindicação relativa (o transplante combinado de coração e rim pode ser considerado);</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Doença cerebrovascular</b> – doença sintomática clinicamente grave é uma contraindicação absoluta;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Doença arterial periférica</b> – a doença vascular grave não passível de revascularização é uma contraindicação relativa quando a sua presença limita a reabilitação;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Infecção</b> – a infecção ativa é uma contraindicação dependendo do tipo e gravidade;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Uso de substâncias</b> – o abuso de substâncias ativas (incluindo álcool) é uma contraindicação absoluta;</li></ul>

- **Questões psicossociais** – o descumprimento é contraindicação absoluta; falta de apoio do cuidador (por parte da família ou de agências), retardo mental ou demência podem ser uma contraindicação relativa.

## 6. GESTÃO MULTIDISCIPLINAR

Vários ensaios apoiaram programas de gerenciamento de IC baseados em equipes multidisciplinares e as diretrizes atuais recomendam a inscrição de pacientes com IC avançada nesses programas<sup>15</sup>. Uma equipe multidisciplinar normalmente inclui cardiologistas de IC, cirurgões cardiotorácicos, equipe de enfermagem, farmacêuticos, fisioterapeutas, nutricionistas e assistentes sociais<sup>93</sup>.

O manejo colaborativo de cada paciente é essencial, pois indivíduos com IC avançada frequentemente apresentam múltiplas comorbidades e podem enfrentar problemas em cada etapa. Por exemplo, a fragilidade é comum em pacientes idosos com IC e uma avaliação multidisciplinar da fragilidade pode oferecer informações prognósticas adicionais, mesmo naqueles submetidos à implantação de LVAD<sup>94</sup>.

A reabilitação cardíaca em pacientes idosos é segura e demonstrou melhorar a qualidade de vida. Ela não deve ser negligenciada em pacientes que receberam implante de LVAD ou transplante cardíaco. Na realidade, o cuidado multidisciplinar destes pacientes com IC avançada deve ser intensificado<sup>94</sup>.

## 7. CUIDADO PALIATIVO

A avaliação da qualidade de vida é um ponto chave no manejo de pacientes com IC avançada. Diversas escalas e questionários podem auxiliar os médicos na avaliação da qualidade de vida, incluindo o Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, que varia de 0 a 105 pontos, com pontuações mais altas associadas a pior qualidade de vida; o KCCQ e a escala visual analógica EQ 5D, que variam de 0 a 100, com pontuações mais altas relacionadas a melhor qualidade de vida. Definindo a necessidade de cuidados paliativos por meio de medidas de resultados relatados, até um quarto dos pacientes hospitalizados com IC pode necessitar de cuidados paliativos<sup>95,96</sup>.

A ESC publicou recentemente um documento de posição que fornece orientações clínicas práticas do dia-a-dia sobre estratégias paliativas. Esses cuidados incluem não só o alívio da congestão e a melhoria da perfusão dos órgãos-alvo, mas também o apoio psicossocial, o tratamento da ansiedade e da depressão e, nas fases finais, o alívio da dispneia com opiáceos ou benzodiazepínicos como segunda linha de tratamento<sup>97,98</sup>.

O ensaio Palliative Care in Heart Failure (PAL-HF) envolveu 150 pacientes com IC terminal, com 75 deles sendo tratados com abordagem

paliativa multidisciplinar, enquanto os demais receberam tratamento padrão. O grupo de cuidados paliativos apresentou melhor qualidade de vida, menos ansiedade e depressão e melhor bem-estar espiritual em comparação com a coorte de cuidados padrão<sup>99</sup>. Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparando intervenções de cuidados paliativos com cuidados habituais em pacientes com IC avançada mostrou que as intervenções de cuidados paliativos foram associadas a uma redução significativa nas hospitalizações e a uma melhora modesta na qualidade de vida e na carga sintomática<sup>100</sup>.

Pacientes com IC avançada podem superestimar sua expectativa de vida. É importante que o planejamento de cuidados avançados seja realizado em uma fase inicial da doença, antes do transplante cardíaco ou da implantação do LVAD. Esse processo visa aumentar a autonomia dos pacientes na tomada de decisões sobre seu processo, com base nos valores e crenças de cada pessoa. Uma equipe de médicos especialistas deve orientar o paciente e sua família na tomada de decisão, fornecendo informações sobre o prognóstico e as opções de tratamento<sup>101</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–603.
2. Fang N, Jiang M, Fan Y. Ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular disease or mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;214:279–83.
3. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115:1563–70.
4. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J*. 2008;155:339–47.
7. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1080–6.
8. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. *Am J Transplant* 2018;18(1):291–362.

9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776–803.
10. Kirklín JK, Naftel DC, Stevenson LW, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Transplant.* 2008;27:1065–72.
11. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P and Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1505-1535.
12. Fanaroff AC, DeVore AD, Mentz RJ, Daneshmand MA and Patel CB. Patient selection for advanced heart failure therapy referral. *Crit Pathw Cardiol.* 2014;13:1-5.
13. Gentile P, Cantone R, Perna E, Ammirati E, Varrenti M, D'Angelo L et al. Haemodynamic effects of sacubitril/valsartan in advanced heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022;9:894–904.
14. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK et al. Effect of empagliflozin on hemodynamics in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76: 2740–2751.
15. 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;42:3599–3726.
16. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR et al. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1471–1487.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine.* 2014;371:993-1004.
18. Hohnloser SH. CRT-D use in heart failure: too little or too much? *European Heart Journal Supplements.* 2007;9:G9-G16.



19. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ and Investigators C. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379:2307-2318.
20. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr. and Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.
21. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K and Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25:1024-42.
22. Mehra MR. Guidelines for listing candidates for heart transplant: a 10-year update. *JAMA Cardiol*. 2017;2:98-99.
23. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M and Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circulation Heart Failure*. 2009;2:549-55.
24. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S and Stamos TD. Six minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African-American patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15:130-5.
25. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW, Investigators E and Coordinators ES. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 2005;294:1625-33.
26. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG, American Heart Association Council on Clinical C, Council on C, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R and Mission L. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232-e268.

27. Hernandez GA, Lemor A, Blumer V, Rueda CA, Zalawadiya S, Stevenson LW and Lindenfeld J. Trends in Utilization and Outcomes of Pulmonary Artery Catheterization in Heart Failure With and Without Cardiogenic Shock. *Journal of Cardiac Failure*. 2019.
28. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, Fujii K, Takano T and investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes R. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *International Journal of Cardiology*. 2014;172:165-72.
29. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, Stevenson LW, O'Connor CM, Milano CA, Patel CB and Rogers JG. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22:182-9.
30. Abraham WT, Adamson PB, Hasan A, Bourge RC, Pamboukian SV, Aaron MF and Raval NY. Safety and accuracy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2011;161:558-66.
31. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS and Group CTS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-66.
32. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G and Lablanche JM. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32:948-54.
33. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F and Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:183-8.
34. Lampert BC and Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34:1123-30.

35. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA and Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997;114:627-34.
36. Moayedifar R, Zuckermann A, Aliabadi-Zuckermann A, Riebandt J, Angleitner P, Dimitrov K, Schloeglhofer T, Rajek A, Laufer G and Zimpfer D. Long-term heart transplant outcomes after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: official journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;54:1116-1121.
37. Youn JC, Kim D, Cho JY, et al.; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society of Heart Failure. Korean Society of Heart Failure guidelines for the management of heart failure: treatment. *Int J Heart Fail*. 2023;5:66-81.
38. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019;40:3626-3644.
39. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al.; Collaborators. Epinephrine Versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:173-182.
40. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.
41. Mathew R, Di Santo P, Jung RG, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2021;385:516-525.
42. Mathew R, Visintini SM, Ramirez FD, et al. Efficacy of milrinone and dobutamine in low cardiac output states: systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med*. 2019;42:E26-E32.
43. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:304-311.
44. Silveti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: an updated meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;202:138-143.

45. Silvetti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials. *ESC Heart Fail.* 2017;4:595-604.
46. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail.* 2003;9:180-187.
47. Sawamura A, Kajjura H, Sumi T, et al. Clinical impact of worsening renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure. *Int J Heart Fail.* 2021;3:128-137.
48. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:137-155.
49. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med.* 2011;364:797-805.
50. Repasos E, Kaldara E, Ntalianis A, et al. Intermittent renal replacement therapy for end stage drug refractory heart failure. *Int J Cardiol.* 2015;183:24-26.
51. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-2450.
52. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation.* 2007;115:204-212.
53. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Presence of extensive LV remodeling limits the benefits of CRT in patients with intraventricular dyssynchrony. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:1067-1076.
54. Herweg B, Welter-Frost A, Vijayaraman P. The evolution of cardiac resynchronization therapy and an introduction to conduction system pacing: a conceptual review. *Europace.* 2021;23:496-510.

55. Fu Y, Liu P, Jin L, et al. Left bundle branch area pacing: a promising modality for cardiac resynchronization therapy. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:901046.
56. Huang W, Zhou X, Ellenbogen KA. Pursue physiological pacing therapy: a better understanding of left bundle branch pacing and left ventricular septal myocardial pacing. *Heart Rhythm* 2021;18:1290-1291.
57. Curila K, Jurak P, Jastrzebski M, et al. Left bundle branch pacing compared to left ventricular septal myocardial pacing increases interventricular dyssynchrony but accelerates left ventricular lateral wall depolarization. *Heart Rhythm*. 2021;18:1281-1289.
58. Jastrzębski M, Moskal P, Huybrechts W, et al. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOT-CRT): Results from an international LBBAP collaborative study group. *Heart Rhythm*. 2022;19:13-21.
59. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-883.
60. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
61. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.
62. Packer M, Grayburn PA. New evidence supporting a novel conceptual framework for distinguishing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2020;5:469-475.
63. Gaasch WH, Meyer TE. Secondary mitral regurgitation (part 1): volumetric quantification and analysis. *Heart*. 2018;104:634-638.

64. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al.; CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:1932-1941.
65. Bartko PE, Heitzinger G, Arfsten H, et al. Disproportionate functional mitral regurgitation: advancing a conceptual framework to clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:2088-2090.
66. Ningyan W, Keong YK. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair for functional mitral regurgitation. *Int J Heart Fail*. 2022;4:55-74.
67. Godino C, Munafo A, Scotti A, et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1353-1362.
68. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:688-696.
69. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, et al. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:92-102.
70. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counter pulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2102-2108.
71. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:827-833.
72. Lima B, Kale P, Gonzalez-Stawinski GV, Kuiper JJ, Carey S, Hall SA. Effectiveness and safety of the impella 5.0 as a bridge to cardiac transplantation or durable left ventricular assist device. *Am J Cardiol*. 2016;117:1622-1628.

73. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:117-126.
74. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:178-186.
75. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al.; Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-1645.
76. Sandhu A, McCoy LA, Negi SI, et al. Use of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2015;132:1243-1251.
77. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, et al. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2011;57:169-176.
78. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y, Moses JW, Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg*. 2011;26:666-668.
79. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venous arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004905.
80. Biscotti M, Bacchetta M. The sport model: extracorporeal membrane oxygenation using the subclavian artery. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1487-1489.
81. Chicotka S, Rosenzweig EB, Brodie D, Bacchetta M. The Central Sport Model: extracorporeal membrane oxygenation using the innominate artery for smaller patients as bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2017;63:e39-e44.

82. Rao P, Alouidor B, Smith R, Khalpey Z. Ambulatory central VA-ECMO with biventricular decompression for acute cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:1002-1004.
83. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al.; MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device final report. *N Engl J Med*. 2019;380:1618-1627.
84. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 annual report. *Ann Thorac Surg*. 2021;111:778-792.
85. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al.; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-2251.
86. Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:451-460.
87. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:1056-1066.
88. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, et al.; ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail*. 2017;5:518-527.
89. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, 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. *Circulation*. 2022;145:e876-e894.
90. Hayward C. Cardiac allograft injuries: a review of approaches to a common dilemma, with emphasis on emerging techniques. *Int J Heart Fail*. 2022;4:123-135.



91. Lee JM, Choi KH, Choi JO, et al. Coronary microcirculatory dysfunction and acute cellular rejection after heart transplantation. *Circulation*. 2021;144:1459-1472.
92. Kittleson MM, Patel JK, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, eds. *Hurst's The Heart*, 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2017.
93. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Fang JC. Team-based care for advanced heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11:467-477.
94. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, 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;22:2112-2119.
95. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough P, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS. Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J*. 2005;150:707–715.
96. Campbell RT, Petrie MC, Jackson CE, Jhund PS, Wright A, Gardner RS et al. Which patients with heart failure should receive specialist palliative care? *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1338–1347.
97. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2327–2339.
98. Arestedt K, Brannstrom M, Evangelista LS, Stromberg A, Alvariza A. Palliative key aspects are of importance for symptom relief during the last week of life in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8:2202–2209.
99. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, et al. Palliative Care in Heart Failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:331–341.

100. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2340–2346.

101. Bayoumi E, Sheikh F, Groninger H. Palliative care in cardiac transplantation: an evolving model. *Heart Fail Rev.* 2017;22:605–610.