

## CAPÍTULO 22

### DESAFIOS E AVANÇOS NA ABORDAGEM DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Carlos Alberto Rocha Wollmann;  
Eduardo Moraes Freire;  
Eros Benvindo de Almeida;  
Gustavo Luiz de Camargo;  
Gustavo Sérgio Lacerda Santiago Filho;  
Hilderlane dos Santos Borges;  
Paulo César de Lima Ferreira;  
Thasiely Moura Faria

---

#### RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome caracterizada por uma tríade de sintomas, sinais e evidências objetivas de disfunção cardíaca. A síndrome é dividida em subtipos com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Quando a FEVE está abaixo de 40%, isso é denominado insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). A ICFER é caracterizada pela superativação do eixo neuro-hormonal – particularmente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Inicialmente, essa é uma resposta adaptativa, mas que se torna desadaptativa e resulta na retenção de sal e água e, em seguida, em uma cascata de consequências deletérias relacionadas com efeitos hemodinâmicos e fibrose. A importância dos diuréticos para aliviar a congestão e melhorar a morbidade deve ser considerada em todos os pacientes, mas nas últimas décadas, ensaios estabeleceram a importância do antagonismo farmacológico desses eixos na melhoria da morbidade e mortalidade em pacientes com ICFER. Mais recentemente, agentes farmacológicos direcionados a outras vias neuro-hormonais demonstraram oportunidades adicionais para melhores resultados em pacientes com ICFER, sendo os principais deles o ARNI) e os inibidores da SGLT2.

**PALAVRAS-CHAVE:** Insuficiência cardíaca; Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Cardiomiopatias; Disfunção ventricular esquerda; Terapêutica farmacológica

## 1. INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição que se desenvolve quando o coração não consegue encher ou ejetar uma quantidade adequada de sangue para suprir as necessidades do corpo. Isso geralmente resulta de um distúrbio cardíaco funcional ou estrutural que prejudica o enchimento ventricular ou a ejeção de sangue para a circulação sistêmica. Diferentes doenças e condições podem causar IC, sendo sua etiologia classificada em anomalias estruturais; causas fisiológicas, que incluem mecanismos bioquímicos e humorais; causas extrínsecas; e causas genética<sup>1-3</sup>. A causa primária mais comum de IC é a doença cardíaca isquêmica (DCI), também conhecida como doença arterial coronariana (DAC), seguida pela doença cardíaca não isquêmica, que não está relacionada à DAC<sup>4,5</sup>.

A IC também pode ser classificada com base nos sintomas e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) calculada. Existem três categorias de disfunção ventricular esquerda definidas pela fração de ejeção calculada, conhecidas como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) (<40%), insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) (>50%) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção média (ICFEI) (40 a 50%)<sup>1,3</sup>.

A ICFEr é resultado da contração comprometida do ventrículo esquerdo (VE), correspondente a uma fração de ejeção inferior a 30% em pacientes com disfunção grave do VE e 30 a 40% em pacientes com disfunção moderada do VE<sup>1,6</sup>. Os mecanismos subjacentes envolvem perda significativa de cardiomiócitos, de forma aguda – após infarto do miocárdio (IM) ou miocardite, por exemplo – ou crônica, como mutações genéticas ou doença valvular com morte celular devido à sobrecarga<sup>7,8</sup>.

A ativação neuroendócrina desempenha um papel importante, com estimulação do seio carotídeo e dos barorreceptores do arco aórtico, levando à liberação de vasopressina e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e, conseqüentemente, vasoconstrição, aumento da pré-carga e pós-carga contribuem para a dilatação crônica da câmara e insuficiência. Uma compreensão abrangente dessas complexidades é essencial para o desenvolvimento de uma gestão eficaz da ICFEr<sup>9,10</sup>.

A IC afeta aproximadamente 6,5 milhões de adultos somente nos Estados Unidos, e quase 50% dos casos apresentam fração de ejeção reduzida<sup>11</sup>. A ICFEr afeta mais homens do que mulheres e apresenta morbidade e mortalidade significativas<sup>1,12</sup>. Nos últimos anos, houve avanços científicos significativos no tratamento da ICFEr, porém, a morbidade e a mortalidade continuam elevadas, com uma taxa de sobrevida, em 5 anos, de 25% após a hospitalização<sup>1,13</sup>.

## **2. EPIDEMIOLOGIA, INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA**

Somente nos Estados Unidos, a prevalência de IC aumentou de 5,7 milhões de americanos com idade  $\geq 20$  anos (de 2009 a 2012) para 6,5 milhões (de 2011 a 2014). Entre as primeiras internações de pacientes por IC, 53% apresentavam ICFEr, dos quais 70% eram homens negros<sup>14</sup>. Na Europa, a prevalência de insuficiência cardíaca em 2008 foi relatada como sendo de pelo menos 15 milhões de pessoas entre 51 países europeus representados na European Society of Cardiology (ESC), com uma prevalência geral na população entre 2 e 3%, aumentando com a idade para 10 a 20% entre aqueles com 70 a 80 anos de idade<sup>15</sup>. Em toda a Ásia, a prevalência varia entre países, com uma prevalência em 2014 de 4,5 milhões de pessoas na China<sup>16</sup>.

A prevalência na Índia em 2010 foi relatada como sendo de 1,3 a 4,6 milhões de pessoas, com uma incidência anual de 0,5 a 1,8 milhões<sup>17</sup>. No Japão, estimou-se em 2003 que cerca de 1 milhão de pessoas sofriam de IC<sup>8</sup>. Semelhante às populações dos países ocidentais, a IC no Japão é uma doença relacionada à idade, com mais de um terço dos pacientes tendo  $\geq 75$  anos de idade<sup>9</sup>. Porém, na África Subsariana, a idade média dos doentes com IC em 2012 foi de 52 anos, cerca de 20 anos mais jovem do que nos países ocidentais, mas com resultados comparativamente mais desfavoráveis<sup>20</sup>.

Dados de um estudo de coorte prospetivo internacional sobre IC congestiva mostraram variações globais significativas na mortalidade associada à IC, com a mortalidade mais elevada em um ano nos países com os pacientes mais jovens – ou seja, nos países africanos e na Índia<sup>21</sup>. Embora a mortalidade estivesse relacionada a vários fatores de risco cardíacos conhecidos – como doença avançada, hospitalização anterior associada a IC e doença valvular – e fatores de risco não cardíacos, incluindo como doença renal crônica concomitante e doença pulmonar obstrutiva crônica, essas variáveis justificaram apenas  $< 50\%$  do risco de mortalidade. Enquanto as estatísticas populacionais mostram um aumento da prevalência de IC nas últimas décadas, estudos centrados nas tendências de incidência indicam tendências estáveis ou até decrescentes<sup>22-24</sup>.

No entanto, com o envelhecimento da população mundial, uma maior parcela de pessoas corre o risco de desenvolver IC, a exemplo de pacientes com obesidade, diabetes mellitus e hipertensão. A melhoria da sobrevivência de infartos agudos do miocárdio (IAM) e doenças cardíacas valvulares também contribui para a crescente prevalência de IC, independentemente de suas taxas de incidência. Os riscos ao longo da vida para seu desenvolvimento são elevados, considerando-se que sejam próximos de 20% após os 40 anos de idade, destacando a importância dos esforços para enfrentar essa condição<sup>25</sup>.

## **2.1 HOSPITALIZAÇÃO**

Cerca de 25% dos pacientes hospitalizados por IC são readmitidos em 30 dias, com taxas de readmissão em 6 meses de quase 50%<sup>22,23,26</sup>. Além disso, 25 a 30% dos pacientes morrem dentro de 1 ano após a alta<sup>27,28</sup>. Estudos demonstraram melhorias na sobrevivência à IC desde o final da década de 1990<sup>22</sup>, mas os resultados absolutos permanecem insatisfatórios nos subtipos de IC, com estimativas de sobrevivência de aproximadamente 50% após 5 anos e 10% após 10 anos. As taxas de hospitalizações continuam aumentando<sup>29</sup> e contribuem para que a sobrecarga nos sistemas de saúde seja especialmente preocupante nas regiões de baixo e médio rendimento da África, América do Sul, Europa Oriental e região Ásia-Pacífico, onde a prevalência da IC cresce rapidamente, com um fardo crescente de doenças cardiovasculares antecedentes, como hipertensão e diabetes mellitus. A falta de dados abrangentes, a gestão e os resultados da doença também variam substancialmente<sup>30</sup>.

## **2.2 FATORES DE RISCO**

Estudos epidemiológicos encontraram diferenças fisiopatológicas entre pacientes com ICFeR e pacientes com ICFeP. Alguns fatores de risco cardiovascular, como diabetes mellitus, tabagismo e hipertensão, precedem tanto a ICFeR quanto a ICFeP, mas os indivíduos que desenvolvem ICFeP tendem a ser mais velhos, do sexo feminino, ter histórico de hipertensão e maior probabilidade de apresentar fibrilação atrial concomitante<sup>31</sup>. Em modelos validados, sexo masculino, hipertrofia ventricular esquerda, bloqueio de ramo, IM prévio e tabagismo foram mais associados à ICFeR do que à ICFeP, sendo a idade foi mais correlacionada com ICFeP do que com ICFeR. Outros fatores de risco para IC incluem aterosclerose, obesidade e síndrome metabólica<sup>32</sup>.

## **3. ETIOLOGIA E FATORES PRECIPITANTES**

A ICFeR é causada por uma lesão inicial ou estado de doença que afeta o coração e leva à redução da contração ventricular. Esses estados de doença podem ser de origem cardiovascular ou envolver inicialmente outros sistemas, seguidos pelo desenvolvimento de anormalidades cardiovasculares secundárias. A DAC é responsável por cerca de dois terços dos casos de ICFeR, sendo a hipertensão seu fator de risco atribuível mais importante<sup>33,34</sup>. Outras etiologias cardiovasculares da ICFeR incluem cardiomiopatias, IM, miocardite, doenças valvulares e infecções cardíacas. Suas causas extracardíacas são várias e incluem etiologias endócrinas, como distúrbios da tireoide; doenças sistêmicas, incluindo sarcoidose e lúpus eritematoso sistêmico; as relacionadas ao consumo elevado de álcool e

outras drogas ilícitas; e as que surgem após quimioterapia para tratamento do câncer<sup>35</sup>.

O evento desencadeante de comprometimento ventricular pode ser de início agudo, a exemplo de miocardite viral e IM, ou insidioso, como cardiomiopatia genética e cardiomiopatia induzida por antraciclina, em que os sintomas clínicos de ICFEr se manifestam semanas, meses ou mesmo anos depois. Os eventos desencadeantes de início insidioso podem ser agrupados em circunstâncias que causam comprometimento da contratilidade – como anormalidades valvares, doença arterial coronariana e cardiomiopatias dilatadas devido ao álcool ou fatores genéticos –; eventos que levam ao aumento da pós-carga – ou seja, a pressão em o VE durante a ejeção de sangue ou a pressão com a qual o coração se contrai para ejetar sangue –; e sobrecarga de pressão crônica – a sobrecarga do músculo cardíaco quando ele deve se contrair em um estado de pós-carga aumentada- oi, como grave estenose aórtica e hipertensão não controlada<sup>36</sup>.

Em pacientes com ICFEr pré-existente e estáveis, vários fatores podem precipitar piora dos sintomas, descompensação clínica ou hospitalização. Entre eles, é possível destacar arritmias, isquemia, infecção, não adesão a medicamentos e excessos alimentares, como ingestão excessiva de líquidos ou sódio<sup>1</sup>. Vários medicamentos podem agravar a ICFEr, sendo relevante uma revisão cuidadosa da medicação dos pacientes<sup>37</sup>.

#### **4. FISIOPATOLOGIA**

A relação entre o evento inicial, o desenvolvimento e a progressão da ICFEr é extremamente complexa. Nos níveis genético e molecular, podem ocorrer alterações na estrutura celular, como depleção de sarcômeros e deposição de glicogênio, enquanto no miocárdio falido podem ser encontradas alterações patológicas em proteínas contráteis, regulatórias e do citoesqueleto, que levam à disfunção miofibrilar – incluindo desfosforilação e alteração na expressão, atividade e localização de proteínas. No nível celular, o prolongamento dos potenciais de ação está presente tanto em pacientes quanto em modelos animais devido a anormalidades nos canais de sódio e potássio na membrana miocárdica, o que leva a arritmias. A ICFEr também é caracterizada por anormalidades na regulação celular do cálcio e alteração na cinética do cálcio, que modificam a contração miocárdica<sup>38</sup>.

Anormalidades no metabolismo energético miocárdico também foram relatadas, incluindo uma maior dependência do metabolismo da glicose, diminuição da fosforilação oxidativa e função mitocondrial patológica. Uma área de interesse é a melhoria do metabolismo miocárdico no miocárdio atordoado ou em hibernação, para alterar a remodelação celular patológica. A resposta para o uso de terapias para IC pode ser encontrada no direcionamento dessas respostas celulares patológicas no miocárdio disfuncional<sup>38</sup>.

Outras alterações, como respostas alteradas ao estresse, apoptose e autofagia, podem estar envolvidas na propagação da IC. Embora tenham sido identificadas várias anomalias moleculares e celulares, o momento dessas alterações em termos do insulto miocárdico inicial à progressão da doença é pouco compreendido. Também pouco se sabe sobre a causa da progressão de um estado compensado para outro agudamente descompensado, ou sobre a base molecular que faz com que certos pacientes recuperem totalmente a função ventricular, enquanto outros pioram clinicamente. O que está claro, entretanto, é que uma vez que os mecanismos compensatórios iniciais se tornam desadaptativos, o remodelamento cardíaco leva à progressão para ICFeR.

#### 4.1 MECANISMOS COMPENSATÓRIOS

Embora a fisiopatologia subjacente à ICFeR não seja completamente compreendida, vários princípios prevalecem. O débito cardíaco é determinado pelo produto do volume sistólico – o volume de sangue que é expelido em cada contração sistólica do coração – e pela frequência cardíaca. O princípio de Frank Starling descreve um mecanismo fisiológico pelo qual uma redução inicial na contração ventricular esquerda leva, em última análise, a um aumento compensatório no volume sistólico. Em indivíduos saudáveis, a redução da contração ventricular esquerda causa inicialmente diminuição do volume sistólico e esvaziamento incompleto das câmaras ventriculares. Isso leva a um acúmulo de sangue no ventrículo no final da diástole – ou seja, um aumento no volume diastólico final –, estimulando o estiramento dos ventrículos – e, no nível celular, o estiramento das fibras miocárdicas –, ampliando assim a força da contração ventricular subsequente e do volume sistólico, o que permite o esvaziamento do ventrículo esquerdo aumentado<sup>38</sup>.

Esse mecanismo, no entanto, é insuficiente na ICFeR quando uma redução na reserva cardiovascular – ou seja, a diferença entre a frequência à qual o coração consegue bombear sangue e a capacidade máxima de bombear sangue – resulta em comprometimento ventricular e redução da contração ventricular, ocasionando uma redução do volume sistólico, do débito cardíaco e aumento do volume diastólico final.

As elevações no volume e na pressão diastólica final, por sua vez, provocam um aumento na pressão atrial esquerda e congestão venosa pulmonar, o que pode clinicamente resultar em dispneia e outros sintomas congestivos. A queda do débito cardíaco, devido ao comprometimento ventricular, gera diversos mecanismos compensatórios, que são inicialmente adaptativos para promover aumento do débito cardíaco e manter a perfusão dos órgãos-alvo. Esses mecanismos incluem a ativação neuro-hormonal do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>38</sup>.

Embora a ativação neuro-hormonal seja inicialmente benéfica na manutenção do débito cardíaco, a ativação crônica desses sistemas pode ser mal adaptativa, podendo resultar em remodelamento ventricular patológico e piora da insuficiência cardíaca. A atividade simpática de longa duração promove a regulação negativa dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos nos cardiomiócitos, contribuindo para a diminuição da sensibilidade miocárdica às catecolaminas e uma resposta inotrópica reduzida associada, o que diminui a contratilidade ventricular<sup>38</sup>.

Além disso, a atividade crônica do SNS causa taquicardia, que pode ocasionar uma maior deterioração clínica ou mesmo morte cardíaca súbita (MCS). A ativação crônica do SRAA gera aumentos prolongados nos níveis de angiotensina II e aldosterona, que iniciam processos patológicos, incluindo hipertrofia de miócitos e fibrose intersticial, ambas características do remodelamento ventricular patológico. Para compensar a deletéria ativação neuro-hormonal crônica, fatores contrarreguladores, incluindo os peptídeos natriuréticos, bradicinina e prostaglandinas, são regulados positivamente<sup>40,41</sup>.

Os peptídeos natriuréticos circulantes (BNP) contrabalançam os efeitos deletérios do SRAA crônico e da ativação simpática, promovendo a natriurese, além da vasodilatação e diurese. Apesar do aumento dos níveis circulantes de peptídeos natriuréticos à medida que a IC progride, seus efeitos atenuam. As razões para isso incluem a disponibilidade reduzida das formas ativas do peptídeo natriurético, a redução da resposta dos órgãos-alvo e a superativação do SRAA e do SNS<sup>41</sup>.

## **4.2 REMODELAÇÃO CARDÍACA**

A remodelação cardíaca corresponde a alterações estruturais do miocárdio, que ocorrem em resposta a alterações hemodinâmicas, ativação neuro-hormonal e lesão miocárdica. Inicialmente, elas são adaptativas, mas podem levar ao desenvolvimento e à progressão da ICFe. A hipertrofia miocárdica se desenvolve em pacientes com ICFe em resposta a um aumento sustentado no estresse da parede, devido à dilatação ventricular ou à pós-carga excessiva, na tentativa de manter a rigidez adequada e a elevação da pressão diastólica final ventricular, levando a um aumento na pressão atrial esquerda e das pressões venosas pulmonares, além de dispneia<sup>38</sup>.

Outros fatores que podem levar ao remodelamento ventricular patológico e às manifestações clínicas da IC incluem fibrose miocárdica, necrose e inflamação. A identificação e o tratamento do processo precoce de remodelação ventricular podem fornecer novos alvos terapêuticos para prevenir a progressão da doença<sup>42,43</sup>.

## **5. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO**

Pacientes com ICFeR podem apresentar vários sinais e sintomas, embora nenhum seja totalmente sensível ou específico para o diagnóstico. Os sintomas típicos incluem dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, fadiga e inchaço do tornozelo. Outros sintomas de IC direita que podem estar presentes, mas são mais inespecíficos, correspondem a distensão abdominal, desconforto no quadrante superior direito e saciedade precoce. A bendopneia – definida como falta de ar ao inclinar-se para a frente, como ao calçar sapatos – também é sugestiva de insuficiência cardíaca<sup>44</sup>.

A gravidade dos sintomas é mais comumente classificada de acordo com as designações de classe funcional da New York Heart Association (NYHA), sendo<sup>45</sup>:

- Classe I – não limitação na atividade física normal;
- Classe II – sintomas leves apenas durante a atividade normal;
- Classe III – sintomas acentuados durante a atividade diária, confortável apenas em repouso;
- Classe IV – limitações graves e sintomas mesmo em repouso.

Os pacientes devem ser examinados para marcadores de congestão e perfusão periférica reduzida. Pacientes com mais sinais de congestão – distensão venosa jugular, edema, estertores pulmonares e galope S3 – apresentam maior risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC independente de sintomas, peptídeos natriuréticos e escores de risco validados. Como resultado da regulação positiva compensatória na drenagem linfática, pacientes com ICFeR crônica podem não ter estertores pulmonares ou edema periférico, mesmo quando a pressão capilar pulmonar está elevada<sup>45</sup>.

### **5.1 EXAME DIAGNÓSTICO**

Se houver suspeita de diagnóstico de ICFeR, os testes iniciais envolvem a dosagem de peptídeos natriuréticos, eletrocardiografia e radiografia de tórax. Os sinais de congestão na radiografia de tórax são sensíveis (81%) para o diagnóstico de IC aguda, embora os sinais individuais tendam a ser mais específicos do que sensíveis. A cardiomegalia é sensível para IC (64 a 79%), enquanto vários sinais têm especificidade de 95% ou mais – manguito peribronquico, linhas Kerley B, edema alveolar, derrame pleural bilateral)<sup>46,47</sup>.

Cerca de 1 em cada 5 pacientes que apresentam IC aguda não apresentam sinais de congestão na radiografia de tórax<sup>46</sup>. Mesmo entre pacientes ambulatoriais com IC avançada e pressão capilar pulmonar significativamente elevada, 27% não apresentavam evidência radiográfica de congestão pulmonar, enquanto o edema intersticial ou alveolar estavam

presentes em apenas 32%<sup>48</sup>. A ecocardiografia transtorácica é necessária para confirmar o diagnóstico, identificando a presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com FEVE de 40% ou menos. Os peptídeos natriuréticos, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e seu precursor N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) são os biomarcadores mais comumente utilizados na IC. As diretrizes recomendam o uso de peptídeos natriuréticos para diagnosticar IC, avaliar sua gravidade e auxiliar no prognóstico e estratificação de risco<sup>49</sup>.

Considerando que quase metade dos casos de ICfEr são de etiologia isquêmica, os pacientes com um novo diagnóstico de ICfEr geralmente necessitam de uma avaliação para DAC, embora outros fatores específicos, como, por exemplo, idade avançada, múltiplas comorbidades graves, não candidatos à revascularização ou escolha de não se submeter a procedimentos de revascularização coronariana, devam ser considerados antes do encaminhamento. A angiografia coronária é o critério padrão para identificação de doença arterial coronariana epicárdica obstrutiva, mas os testes não invasivos com angiotomografia coronariana podem ser realizados em pacientes com baixa probabilidade pré-teste de aterosclerose coronariana<sup>50</sup>.

O teste de estresse é menos útil, devido à menor sensibilidade e especificidade. Imagens cardíacas adicionais – incluindo ressonância magnética cardíaca, tomografia por emissão de pósitrons, cintilografia cardíaca com pirofosfato – podem ser indicadas, dependendo da apresentação clínica, pois a identificação de certas causas subjacentes, mas menos comuns, de ICfEr pode exigir o início de terapias específicas da doença, como sarcoidose, miocardite ou amiloidose. Uma vez feito o diagnóstico de ICfEr, o aconselhamento e a educação dos pacientes e dos seus cuidadores são de extrema importância crítica<sup>50</sup>.

## **6. TERAPIAS FARMACOLÓGICAS**

Embora diversas opções de tratamento estejam disponíveis para pacientes com ICfEr, a adição de novos agentes continua sendo essencial para melhorar o prognóstico e controlar a doença de forma eficaz. De acordo com as diretrizes de 2022 da AHA/ACC/HFSA, existem quatro medicamentos recomendados para o tratamento da ICfEr, incluindo inibidores do receptor de angiotensina/neprilisina (ARNIs), inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), moduladores de sGC e ativadores de miosina. Cada medicamento desempenha um papel distinto no direcionamento da fisiopatologia da ICfEr, e sua inclusão no regime de tratamento é recomendada com base em sua eficácia comprovada e benefícios potenciais para pacientes acometidos<sup>2</sup>.

## 6.1 RECEPTOR DE ANGIOTENSINA/INIBIDOR DE NEPRILISINA

Sacubitril/valsartana, um inibidor do receptor de angiotensina-neprililina, demonstrou redução no risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC, além de melhora dos sintomas em pacientes com ICFe<sup>51</sup>. Apesar dos vários regimes medicamentosos, as taxas de mortalidade permaneceram altas entre os pacientes com ICFe. Em 2015, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou um novo medicamento chamado sacubitril/valsartan, comercializado como Entresto®, que combina um BRA com o pró-fármaco sacubitril, inibidor da neprililina, em uma proporção de 1:1. Ao inibir a neprililina, o sacubitril previne a degradação dos peptídeos natriuréticos. Assim, essa combinação aborda dois mecanismos fisiopatológicos fundamentais: a ativação do SRAA e a diminuição da sensibilidade aos peptídeos natriuréticos<sup>52</sup>. Seu uso é recomendado no lugar dos IECA/BRA conforme tolerado e com outros medicamentos incluídos na terapia de primeira linha da ICFe<sup>53</sup>.

O ensaio clínico PARADIGM-HF<sup>54</sup> comparou sacubitril/valsartana ao enalapril, um IECA, e demonstrou uma redução de 20% nos riscos relativos para os desfechos primários combinados de morte e hospitalização por IC. O estudo também examinou as taxas de mortalidade decorrentes de duas causas principais – morte súbita e arritmia ventricular. Foi observada uma redução de 22% no risco de mortes súbitas reanimadas ou não reanimadas em pacientes tratados com ARNI em comparação com enalapril<sup>54,55</sup>.

ARNI também reduziu mortes súbitas em 50% em pacientes com cardioversor desfibrilador implantável (CDI)<sup>56</sup>. Esses efeitos não foram observados em pacientes tratados apenas com IECAs ou BRAs. Os efeitos da ARNI foram analisados na ICFe e no CDI para diversas condições, como choques apropriados, taquicardia ventricular não sustentada, taquicardia supraventricular, carga extrassistólica ventricular e percentual de estimulação biventricular. A análise pós-intervenção mostrou melhora clínica significativa, diminuição da carga arritmica, aumento de 5 pontos na fração de ejeção e redução dos níveis de NT-proBNP. Também foi verificada uma correlação direta entre os níveis de NT-proBNP e a carga arritmica ventricular<sup>54,57</sup>.

No estudo PARADIGM-HF, o grupo sacubitril/valsartana apresentou taxas 23% menores de hospitalizações por agravamento da IC. A redução foi independente das características do paciente e diminuiu a primeira hospitalização e a recorrente<sup>51</sup>. O estudo revelou que os pacientes que usavam ARNIs tiveram uma frequência reduzida de hipercalemia grave em comparação ao medicamento alternativo<sup>54</sup>. Na comparação dos efeitos das drogas na função renal, constatou-se que os benefícios foram duas vezes maiores em pacientes que utilizavam ARNIs<sup>58</sup>. O número de pacientes que tiveram que descontinuar ARNIs devido à insuficiência renal foi apenas metade daqueles que tomaram enalapril<sup>59</sup>.

Foi realizada uma análise para avaliar o impacto do medicamento na qualidade de vida e na capacidade funcional, produzindo melhorias notáveis

em ambos os aspectos. O início precoce das ARNIs apresentou vantagens significativas em cenários agudos e crônicos. Esses achados tornam o papel do ARNI significativo no tratamento de pacientes com ICFeR, pois reduz a hospitalização e a mortalidade por IC<sup>60</sup>.

## **6.2 INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2**

Os inibidores do SGLT2 oferecem vantagens para pacientes com ICFeR. SGLT2 são cotransportadores de sódio-glicose expressos nos túbulos contorcidos proximais, responsáveis pela reabsorção de 90% da glicose filtrada<sup>61</sup>. A inibição do SGLT2 promove a natriurese precoce, levando à redução do volume plasmático, da pressão arterial e dos níveis de sódio nos tecidos. Ensaios clínicos foram realizados para avaliar a eficácia dos inibidores de SGLT2 no tratamento da IC, demonstrando sua capacidade não apenas na redução nos números de hospitalizações relacionadas à IC, mas também das taxas de mortalidade cardiovascular. Os estudos também destacaram a importância dos inibidores de SGLT2 como um quarto pilar na modificação do prognóstico da ICFeR, complementando assim o regime de tratamento padrão-ouro<sup>62</sup>.

Os inibidores do SGLT2 demonstraram eficácia em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2), que frequentemente apresentam complicações cardiovasculares, incluindo IC. Ensaios clínicos de pacientes com e sem DM2 mostraram que o medicamento melhorou os resultados cardiovasculares e reduziu os fatores de risco associados<sup>63</sup>. Em outro estudo, pacientes recém-diagnosticados com ICFeR hospitalizados com insuficiência cardíaca forma selecionados para inibidores de SGLT2. Sua administração demonstrou uma redução substancial nos eventos clínicos em dias e semanas. Além disso, os inibidores do SGLT2 possuem propriedades protetoras renais e diminuem o risco de hipercalemia, tornando-os favoráveis para uso concomitante com inibidores do SRA. Isso pode reduzir a mortalidade e a morbidade em pacientes com ou sem DM2<sup>64</sup>.

## **6.3 ESTIMULADORES SOLÚVEIS DE GUANILATO CICLASE**

Os estimuladores de sGC, como o vericiguat, ativam a sGC independentemente do NO, ligando-se ao lado não heme da enzima. Novos medicamentos direcionados à via de sinalização NO-sGC-cGMP têm sido relevantes para abordar o impacto da ativação neuro-hormonal<sup>65</sup>. Foram realizados dois ensaios clínicos para avaliar o vericiguat. O estudo SOCRATES-REDUCED<sup>66</sup> demonstrou que o medicamento foi bem tolerado e que doses mais elevadas foram associadas a uma diminuição mais significativa nos níveis de NT-proBNP, enquanto no estudo VICTORIA<sup>67</sup>, o vericiguat foi associado a um risco reduzido de hospitalização e morte por eventos cardiovasculares, mostrando-se promissor para pacientes com ICFeR.

## **7. USO DE DISPOSITIVOS**

### **7.1 TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA**

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) envolve a implantação de eletrodos de estimulação nos ventrículos direito e esquerdo pelo seio coronário, que são programados para estimular em um intervalo que maximiza a sincronia. O maior benefício da TRC é em pacientes com complexo QRS largo (>150 milissegundos), morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e ritmo sinusal normal, embora a também possa ser considerada em pacientes com duração do QRS de 120 a 149 milissegundos ou morfologia sem BRE, dependendo de critérios adicionais, como classe funcional da NYHA, FEVE e etiologia da IC<sup>49</sup>.

Ensaio clínicos estabeleceram o benefício de morbidade e mortalidade da TRC em pacientes com ICFEr, incluindo o Cardiac Resynchronization in Heart Failure Trial (CARE-HF)<sup>68</sup>, que constatou que a TRC reduziu a mortalidade por todas as causas em comparação com a terapia médica ideal durante um acompanhamento médio de 29,4 meses. A análise de subgrupo do ensaio Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT)<sup>69</sup> verificou que a TRC reduziu a mortalidade por todas as causas ou a hospitalização por IC apenas em pacientes com duração do QRS de 150 milissegundos ou mais. A TRC, no entanto, não oferece nenhum benefício quando o complexo QRS é estreito, mesmo quando há dissincronia ventricular esquerda<sup>70</sup>.

### **7.2 DESFIBRILADOR CARDÍACO IMPLANTÁVEL**

A morte súbita cardíaca (MSC) é uma das principais causas de morte em pacientes com ICFEr, que podem ser elegíveis para um desfibrilador cardíaco implantável (CDI) para reduzir esse risco. Um dos estudos que mostram esse benefício em pacientes com cardiomiopatia isquêmica é o Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II)<sup>71</sup>, que verificou que o CDI reduziu a mortalidade por todas as causas em comparação com a terapia médica ideal. A utilidade do implante de CDI em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica foi avaliada no estudo Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE)<sup>72</sup>, que identificou que o CDI reduziu a MSC, mas não o desfecho primário de mortalidade por todas as causas em comparação com a terapia médica ideal.

Por outro lado, dados do Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)<sup>73</sup> mostraram que a terapia com CDI reduziu a mortalidade por todas as causas, com reduções semelhantes entre pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica (redução de 21%) e IC não isquêmica (redução de 27%). Embora dados recentes sugiram que pacientes com ICFEr

não isquêmica possam obter benefícios menos óbvios com a colocação do CDI, as recomendações das diretrizes ainda apoiam o uso de CDI nesta população<sup>74</sup>.

### **7.3 REPARO TRANSCATETER DA VÁLVULA MITRAL**

O reparo transcaterter da válvula mitral (tMVR) pode ser considerado para pacientes com ICFe e regurgitação mitral (RM) secundária grave. No estudo Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients with Functional Mitral Regurgitation (COAPT)<sup>75</sup>, entre 614 pacientes com ICFe e regurgitação mitral grave, houve uma redução significativa no desfecho primário de hospitalização por IC e o desfecho secundário de mortalidade por todas as causas em pacientes tratados com tMVR em comparação com placebo. Essa constatação foi contestada pelo Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation (MITRA-FR)<sup>76</sup>, que observou que o tMVR não reduziu a mortalidade ou a hospitalização por IC em 1 ano.

### **7.4 MONITORES DE PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR SEM FIO**

Após a hospitalização por IC aguda, pacientes com sintomas persistentes de classe III da NYHA podem ser considerados para implantação de um monitor de pressão arterial pulmonar sem fio. No estudo CardioMEMS Heart Sensor Allowing Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients (CHAMPION)<sup>77</sup>, o dispositivo reduziu as hospitalizações por IC e houve uma redução estatisticamente não significativa na mortalidade durante um período médio de acompanhamento de 18 meses.

## **8. TRATAMENTO DE COMORBIDADES**

Em um estudo, 40% dos pacientes com insuficiência cardíaca apresentavam pelo menos 5 comorbidades não cardiovasculares. A presença e o número de comorbidades muitas vezes complicam o tratamento e podem levar a um pior prognóstico<sup>78</sup>.

### **8.1 DIABETES**

Existem consenso recentes e diretrizes de prática clínica úteis sobre a otimização do tratamento de pacientes com IC e DM2<sup>79-81</sup>. O tratamento de primeira linha do DM2 na IC deve incluir metformina e inibidores do SGLT2, considerando que o uso de saxagliptina ou tiazolidinedionas deve ser evitado, pois aumentam o risco de hospitalização por IC<sup>81,82</sup>. Os agonistas do receptor de GLP-1 também podem ser considerados em pacientes com DM2 e IC, embora seja recomendada cautela em pacientes com ICFe

descompensada, devido a um aumento estatisticamente não significativo na hospitalização por IC<sup>81,83</sup>.

## **8.2 FIBRILAÇÃO ATRIAL**

A fibrilação atrial é um marcador prognóstico adverso na IC. Pacientes com ICFeR que desenvolvem fibrilação atrial devem iniciar anticoagulação oral, devido ao alto risco de acidente vascular cerebral (AVC) cardioembólico. Bloqueadores dos canais de cálcio devem ser evitados, pois são contraindicados. O controle do ritmo usando abordagens antiarrítmicas ou baseadas em cateter pode ser considerado, embora nenhum medicamento antiarrítmico tenha demonstrado benefício na mortalidade em pacientes com fibrilação atrial e ICFeR<sup>84</sup>.

Uma estratégia antiarrítmica com ablação por cateter de fibrilação atrial paroxística ou persistente na ICFeR foi avaliada no estudo Catheter Ablation vs Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation (CASTLE-AF)<sup>85</sup>, que randomizou pacientes para ablação por cateter ou terapia médica (controle de frequência ou ritmo) e descobriu que a ablação por cateter reduziu a mortalidade por todas as causas, hospitalização por IC e morte cardiovascular de forma significativa.

A análise de subgrupo revelou uma interação significativa entre a duração da fibrilação atrial e a FEVE e o desfecho primário de morte ou hospitalização por IC, constatando que os pacientes com FEVE 25% tinham maior probabilidade de se beneficiar da ablação do que aqueles com FEVE de 25% ou menos. Pacientes com fibrilação atrial também tiveram maior probabilidade de se beneficiar do que aqueles com fibrilação atrial paroxística<sup>85</sup>.

## **8.3 DISFUNÇÃO RENAL**

O termo síndrome cardiorenal se refere à relação matizada e altamente interdependente entre o coração e os rins, em que a disfunção aguda ou crônica em um órgão pode induzir disfunção aguda ou crônica no outro. A doença renal crônica é altamente prevalente na ICFeR e está associada a morbidade e mortalidade significativas<sup>86</sup>. A fisiopatologia da síndrome cardiorenal é complexa e pode ser causada por vários fatores, incluindo efeitos diretos de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona ou diuréticos e doença renal progressiva, podendo também significar progressão da disfunção cardíaca<sup>87</sup>.

Embora o débito cardíaco inadequado, devido ao agravamento da função ventricular esquerda, possa causar o agravamento da função renal por meio da subperfusão e da ativação adicional do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, uma causa mais comum de síndrome cardiorenal é a retenção de líquidos e a hipertensão venosa renal<sup>87</sup>.

Por isso, a avaliação cuidadosa do status do volume é necessária quando ocorre piora da função renal, pois o manejo ideal da situação pode envolver a intensificação dos diuréticos e não o contrário, um erro comum no tratamento desses pacientes. A abordagem à terapia diurética e ao manejo da resistência diurética na insuficiência cardíaca foi revisada em detalhes<sup>88</sup>.

Os diuréticos recomendados para uso em pacientes com ICFer e doença renal crônica são os mesmos que para a população com IC em geral, embora a relação dose-resposta a curva é atenuada em pacientes com doença renal crônica, devido à secreção prejudicada de diuréticos no lúmen tubular. Isso pode ser superado pelo uso de doses mais altas de diuréticos de alça, embora o pico de excreção absoluta de sódio permaneça diminuído<sup>88,89</sup>.

A meia-vida da furosemida é prolongada em pacientes com doença renal crônica., que aumenta seu potencial para causar surdez ou zumbido, especialmente quando são administradas doses muito grandes em bolus, que resultam em altas concentrações séricas. As meias-vidas da torsemida e da bumetanida são preservadas na doença renal crônica devido a diferenças no metabolismo da droga<sup>90,91</sup>.

## **8.4 DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Embora existam evidências constatando que a cirurgia de revascularização do miocárdio, além da terapia médica, melhora a mortalidade por todas as causas e a hospitalização cardiovascular em pacientes com ICFer na ausência de síndrome coronariana aguda, não há dados suficientes para recomendar favorável ou desfavoravelmente na doença coronariana percutânea<sup>92</sup>.

O ensaio Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH)<sup>93</sup> randomizou 1.212 pacientes com cardiomiopatia isquêmica e FEVE menor ou igual a 35% para cirurgia de revascularização do miocárdio ou terapia médica ideal e descobriu que a revascularização cirúrgica não reduziu o desfecho primário de morte por todas as causas em um acompanhamento mediano de 56 meses, embora os dados de 10 anos tenham demonstrado posteriormente uma redução na mortalidade por todas as causas e na mortalidade cardiovascular com cirurgia de revascularização miocárdica, que teve um benefício de sobrevida mediana incremental de 18 meses<sup>94</sup>.

## **9. REABILITAÇÃO CARDÍACA**

A reabilitação cardíaca pode ser útil para melhorar a duração do exercício, a qualidade de vida relacionada à saúde e a mortalidade. O estudo Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) descobriu que um programa de treinamento físico prescrito modestamente reduz eventos clínicos quando adicionados à terapia médica ideal. Após ajuste para variáveis prognósticas, o risco de mortalidade por

todas as causas e hospitalização foi 11% menor nos participantes de reabilitação cardíaca e a mortalidade cardiovascular e a hospitalização por IC foram reduzidas em 15%<sup>95</sup>.

A reabilitação cardíaca foi segura, com nenhum risco excessivo de eventos adversos cardiovasculares ou hospitalização após o exercício. Além dos benefícios da terapia com exercícios, a participação em um programa de reabilitação cardíaca oferece oportunidades valiosas para vigilância contínua de sintomas e sinais vitais, titulação de medicamentos, educação do paciente e monitoramento de transtornos de humor<sup>95</sup>.

## **10. PROGNÓSTICO**

Embora tenham sido feitos progressos significativos no tratamento da ICFeR, a melhoria na sobrevivência parece estabilizar ao longo do tempo, apesar de uma lista crescente de terapias que demonstraram melhorar a sobrevivência em ensaios clínicos. Por exemplo, a taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca em 5 anos diminuiu 24 a 33% entre os períodos de 1970-1974 a 1990-1994, mas a taxa de mortalidade por ICFeR permaneceu inalterada entre 1990-1999 e 2000-2009, enquanto o prognóstico permanece particularmente ruim após a hospitalização. A sobrevida em 5 anos após a hospitalização por ICFeR é de 24,7%<sup>13,96,97</sup>.

A estimativa do prognóstico ajuda os pacientes e os médicos a se envolverem na tomada de decisões compartilhadas sobre o tipo e o momento apropriados da terapia, como a transição rápida para terapias avançadas. O prognóstico deve ser reavaliado a cada visita ao consultório e especialmente após eventos importantes, como hospitalização por IC<sup>98,99</sup>.

Vários métodos estão disponíveis para estabelecer o prognóstico. Biomarcadores como o NT-proBNP são úteis para estabelecer o prognóstico longitudinal. Pacientes com baixas concentrações tendem a ter uma evolução mais benigna, com menos remodelamento ventricular esquerdo e menos eventos. Aqueles com baixas concentrações podem, portanto, merecer avaliação de acompanhamento ou exames de imagem menos agressivos. Além dos biomarcadores, os escores de risco prognóstico multivariáveis podem ser valiosos. Porém, a maioria dessas variáveis são apenas moderadamente precisas para prever mortalidade e hospitalizações por IC, auxiliando a decisão clínica para o prognóstico<sup>98,99</sup>.

## **11. TERAPIAS AVANÇADAS E CUIDADOS PALIATIVOS**

Os pacientes que pioram apesar da terapia médica ou uso de dispositivos podem seguir uma de duas trajetórias. Um pequeno grupo de pacientes pode ser elegível para suporte circulatório mecânico, de acordo com a classificação INTERMACS, e consideração de transplante cardíaco. A discussão precoce e o encaminhamento para avaliação especializada em um centro de transplante devem sempre ser considerados em um paciente

apropriado. As solicitações para encaminhamento incluem hospitalização frequente, agravamento dos sintomas, capacidade reduzida de tolerar a terapia médica e necessidade de suporte inotrópico<sup>100</sup>.

Muitos pacientes com ICFE são idosos ou terão comorbidades que impedem a consideração de transplante cardíaco. Esses pacientes necessitam de bons cuidados paliativos para que ocorra uma autogestão contínua e apoiada. A experiência mostra que o envolvimento desses serviços em uma fase precoce do processo de prestação de cuidados pode ser altamente benéfico. Reconhecer a deterioração do paciente e desenvolver um plano de cuidados avançados apropriado deve ser a progressão natural dos cuidados para pacientes com esse perfil<sup>101</sup>.

## **REFERÊNCIAS**

1. Schwinger RH. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:263-76.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:e263-42.
3. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. *Congestive Heart Failure.* StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. 2022.
4. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1342-56.
5. Miric D, Barac A, Capkun V, Bakovic D. Right ventricular free wall strain in acutely decompensated heart failure patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2021;38:1747-53.
6. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. *Left Ventricular Ejection Fraction.* StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. 2022.
7. Schirone L, Forte M, Palmerio S, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3920195.
8. Mishra PK, Adameova A, Hill JA, et al. Guidelines for evaluating myocardial cell death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317:H891-922.
9. Ge Z, Li A, McNamara J, Dos Remedios C, Lal S. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. *Heart Fail Rev.* 2019;24:743-58.

10. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:30-8.
11. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J*. 2011;161:1024-30.e3.
12. Mentzer G, Hsich EM. Heart failure with reduced ejection fraction in women: epidemiology, outcomes, and treatment. *Heart Fail Clin*. 2019;15:19-27.
13. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2476-86.
14. Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics — 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–e603.
15. Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388–2442.
16. Weiwei C, et al. Outline of the report on cardiovascular diseases in China, 2014. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18:F2–F11.
17. Huffman MD, Prabhakaran D. Heart failure: epidemiology and prevention in India. *Natl Med J India*. 2010;23:283–288.
18. Okamoto H, Kitabatake A. The epidemiology of heart failure in Japan [Japanese]. *Nihon Rinsho*. 2003;61:709–714.
19. Shiba N, et al. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan — first report from the CHART 2 study. *Circ J*. 2011;75:823–833.
20. Damasceno A, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med*. 2012;172:1386–1394.

21. Dokainish H, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e665–e672.
22. Levy D, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397–1402.
23. Roger VL, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292:344–350.
24. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970–1974 and 1990–1994. *Circulation*. 2006;113:799–805.
25. Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068–3072.
26. Krumholz HM. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med*. 1997;157:99–104.
27. Giamouzis G, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail*. 2011;17:54–75.
28. Ross JS, et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail*. 2010;3:97–103.
29. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–659.
30. Callender T, et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001699.
31. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2010;8:30–41.
32. Ho JE, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003116.
33. McMurray JJV, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.

34. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557–1562.
35. Bloom MW, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002661.
36. Mazurek JA, Jessup M. Understanding heart failure. *Heart Fail Clin*. 2017;13:1–19.
37. Page RL, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure. *Circulation*. 2016;134:e32–e69.
38. Gaggin HK, Dec GW. in Hurst's *The Heart: 50th Anniversary*. McGraw-Hill. 2017.
39. Kalogeropoulos AP, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:510–518.
40. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2016;14:30–38.
41. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:167–176.
42. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction. *Circ Res*. 2016;119:91–112.
43. Sekaran NK, Crowley AL, de Souza FR, Resende ES, Rao SV. The role for cardiovascular remodeling in cardiovascular outcomes. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:23.
44. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014;2(1):24-31.
45. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, et al. Prognostic implications of congestion on physical examination among contemporary patients with heart failure and reduced ejection fraction: PARADIGM-HF. *Circulation*. 2019;140(17):1369-1379.
46. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT; ADHERE Scientific Advisory Committee, Investigators and Study Group. Prevalence of negative

chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med.* 2006;47(1):13-18.

47. Mueller-Lenke N, Rudez J, Staub D, et al. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. *Heart.* 2006;92(5):695-696.

48. Mahdyoon H, Klein R, Eyer W, Lakier JB, Chakko SC, Gheorghiade M. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989;63(9):625-627.

49. 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. *Circulation.* 2017;136(6):e137-e161.

50. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808-817.

51. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail.* 2016;4:816-22.

52. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation.* 2016;133:1115-24.

53. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, Vader J. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev.* 2019;24:167-76.

54. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004.

55. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, et al. Sacubitril-valsartan, clinical benefits and related mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction. A review. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:754499.

56. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36:1990-7.

57. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15:395-402.
58. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, McMurray JJ, Rouleau JL, Solomon SD, Zile MR. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:547-54.
59. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018; 6:489-98.
60. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-48.
61. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75:33-59.
62. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:761-72.
63. Rao S. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in clinical practice for heart failure prevention and treatment: beyond type 2 diabetes. A narrative review. *Adv Ther*. 2022;39:845-61.
64. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:431-41.
65. Horst BG, Marletta MA. Physiological activation and deactivation of soluble guanylate cyclase. *Nitric Oxide*. 2018;77:65-74.
66. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA*. 2015;314:2251-62.
67. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-93.

68. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-1549.
69. Moss AJ, HallWJ, Cannom DS, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-1338.
70. Ruschitzka F, AbrahamWT, Singh JP, et al; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1395-1405.
71. Moss AJ, ZarebaW, HallWJ, 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(12):877-883.
72. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151-2158.
73. 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(3):225-237.
74. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-1230.
75. Stone GW, Lindenfeld J, AbrahamWT, et al; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-2318.
76. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2297-2306.
77. Givertz MM, Stevenson LW, CostanzoMR, et al; CHAMPION Trial Investigators. Pulmonary artery pressure-guided management of patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(15):1875-1886.

78. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226-1233.
79. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3200-3223.
80. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324.
81. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
82. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
83. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-508.
84. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7): 676-683.
85. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-427.
86. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1606-1614.

87. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878.
88. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1178-1195.
89. Wu W, Bush KT, Nigam SK. Key Role for the organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in the in vivo handling of uremic toxins and solutes. *Sci Rep*. 2017;7(1):4939.
90. Brater DC. Disposition and response to bumetanide and furosemide. *Am J Cardiol*. 1986;57(2):20A-25A.
91. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28(2):376-382.
92. Perera D, Clayton T, Petrie MC, et al; REVIVED investigators. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):517-526.
93. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-1616.
94. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-1520.
95. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-1450.
96. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006;113(6):799-805.

97. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-685.
98. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):429-436.
99. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):440-446.
100. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart.* 2011;97:1520–7.
101. McIlvennan CK, Allen LA. Palliative care in patients with heart failure. *BMJ.* 2016;353:i1010.