

CAPÍTULO 21

ARTIGO DE REVISÃO

PIORA CLÍNICA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: IDENTIFICAÇÃO DE DESAFIOS E CONDUTAS TERAPÊUTICAS

Autor Principal

Thasiely Moura Faria

Coautores

Alessandra Maria de Araújo Mendes Rodrigues

Flaviane Milhomens Leite

Deborah Costa Lima de Araujo

Fernanda Faria Poiani Grossi Rocha

Marcos Mardocéu de Moraes Lima

Resumo Para a vasta maioria dos indivíduos diagnosticados com insuficiência cardíaca (IC) crônica, o curso clínico da patologia não se manifesta de forma linear, mas sim como uma sucessão de períodos de aparente estabilidade clínica que são, inevitavelmente, interrompidos por episódios críticos de deterioração funcional. Esta condição, tecnicamente denominada piora da insuficiência cardíaca (PIC), é caracterizada pelo agravamento progressivo ou súbito dos sinais e sintomas congestivos e de baixo débito, exigindo uma intervenção médica imediata. Com o avanço da história natural da doença, observa-se que os episódios de PIC tendem a se tornar mais frequentes e severos, inserindo o paciente em um ciclo vicioso de eventos recorrentes que levam à deterioração irreversível da qualidade de vida, perda da capacidade funcional, múltiplas hospitalizações e, em última instância, ao óbito. Embora o conceito de PIC seja reconhecido há décadas na literatura cardiológica, ele adquiriu contornos científicos e clínicos renovados nos últimos anos. A evolução acelerada do cenário terapêutico, impulsionada pelo surgimento de novas classes de fármacos modificadores da doença e dispositivos de assistência, permitiu uma redefinição mais precisa dos limites diagnósticos e do valor prognóstico desta fase da IC. Como consequência direta, o manejo clínico da PIC está passando por uma reformulação profunda, migrando de uma visão puramente reativa para uma estratégia proativa de detecção precoce.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca crônica; Piora da insuficiência cardíaca; Prognóstico cardiovascular; Terapia medicamentosa otimizada; Hospitalização.

1. INTRODUÇÃO: O IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO E A CARGA GLOBAL DA DOENÇA

A insuficiência cardíaca (IC) crônica consolidou-se como um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea, estando intrinsecamente associada a riscos elevados de morbidade e mortalidade, além de uma utilização massiva dos recursos dos sistemas de saúde. Considerada hoje uma epidemia global de

proporções crescentes, sua prevalência e carga sistêmica avançam tanto em nações de alta renda quanto em países de média e baixa renda. Embora os dados históricos de prevalência tenham permanecido estagnados na faixa de 1% a 3% por vários anos — baseados principalmente em estudos epidemiológicos antigos e meta-análises de subpopulações específicas — observa-se que esses números estão sendo rapidamente superados.

Nos Estados Unidos, aproximadamente 6,7 milhões de adultos com idade superior a 20 anos vivem com IC, e as projeções indicam que esse contingente alcançará a marca de 8,5 milhões de indivíduos até o ano de 2030. Uma tendência de crescimento análogo é reportada no continente europeu. Estimativas atuais sugerem um cenário alarmante: uma em cada quatro pessoas desenvolverá insuficiência cardíaca em algum momento de sua vida. Este incremento populacional é impulsionado por dois fatores principais: o aumento significativo da expectativa de vida, que expõe o coração a mais anos de estresse hemodinâmico e degeneração, e a maior disponibilidade de ferramentas diagnósticas de alta precisão, que permitem identificar a doença em estágios mais precoces.

2. DEFINIÇÕES E A EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE PIORA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA (PIC)

A compreensão da trajetória clínica da IC revela que, apesar dos avanços na terapia medicamentosa guiada por diretrizes (TMGD), os pacientes permanecem sob um risco residual elevado de deterioração. Mesmo aqueles que se mantêm estáveis e oligossintomáticos por longos períodos podem sofrer episódios de agravamento que marcam a transição para uma fase de maior gravidade. O termo piora da insuficiência cardíaca (PIC) — ou *worsening heart failure* (WHF) — descreve especificamente este fenômeno de progressão clínica.

2.1 A complexidade da definição clínica e os critérios de consenso

Estabelecer uma definição universal para a PIC tem se mostrado um desafio complexo para a comunidade acadêmica. A insuficiência cardíaca grave (ICG) ou PIC é tecnicamente definida pela progressão dos sinais e sintomas de falência cardíaca em pacientes que já possuem um diagnóstico de IC crônica, ocorrendo mesmo sob a vigência de uma terapia supostamente otimizada. Um marco fundamental da PIC é a necessidade de intensificação urgente do tratamento, geralmente por meio do escalonamento de diuréticos de alça.

É essencial distinguir que a PIC não é sinônimo direto de insuficiência cardíaca descompensada, embora possa evoluir rapidamente para tal se não for detectada a tempo. Segundo a recente declaração de consenso da *European Society of Cardiology* (ESC), a definição de PIC exige a presença de doença preexistente e exclui casos de IC de início recente (*de novo*) ou situações onde comorbidades agudas (como pneumonia ou insuficiência renal) sejam a causa primária exclusiva da descompensação.

Porém, na prática clínica real, é quase impossível dissociar a progressão da doença miocárdica de precipitantes comuns como infecções, arritmias, isquemia silenciosa ou hipertensão descontrolada. Além disso, o conceito de "terapia otimizada" é frequentemente teórico. Registros globais demonstram que uma proporção significativa de pacientes recebe doses de medicamentos muito inferiores às recomendadas pelas diretrizes, o que torna a "otimização" um alvo móvel e muitas vezes não atingido antes do evento de piora. Portanto, a ocorrência de uma PIC deve ser interpretada como um alerta biológico de que o paciente entrou em uma fase de alto risco, exigindo uma reavaliação imediata de todo o esquema terapêutico.

2.2 O contexto do cuidado: PIC ambulatorial versus hospitalar

Historicamente, o manejo da PIC era restrito ao ambiente hospitalar, focado na administração de terapia diurética intravenosa (IV). No entanto, observações clínicas recentes alteraram esse paradigma. Uma proporção crescente de pacientes apresenta sinais de piora que são manejados ambulatorialmente ou em unidades de pronto atendimento, mas que carregam o mesmo pior prognóstico daqueles que são internados.

Atualmente, a definição de PIC abrange três cenários assistenciais:

1. **Ambiente ambulatorial:** Deterioração detectada na clínica de IC, exigindo aumento de medicação oral ou doses pontuais de diuréticos IV em hospital-dia.
2. **Departamento de emergência (DE):** Atendimento de urgência sem necessidade de pernoite hospitalar prolongada.
3. **Hospitalização:** Internação formal para suporte intensivo.

Estudos como o PARAGON-HF e o PARADIGM-HF demonstraram que qualquer um desses eventos, independentemente do local de tratamento, sinaliza um risco aumentado de morte subsequente. A distinção fundamental entre a PIC e a insuficiência cardíaca aguda (ICA) reside no fato de que a ICA é um termo mais amplo, englobando tanto os casos novos (*de novo*) quanto as descompensações agudas de choque cardiogênico ou edema pulmonar que exigem internação imediata, enquanto a PIC foca especificamente na trajetória de agravamento do paciente crônico.

3. PARADIGMAS DE PREVENÇÃO E ARQUITETURA DA DETECÇÃO PRECOCE

A prevenção e a detecção precoce constituem os pilares fundamentais sobre os quais assenta o manejo moderno da piora da insuficiência cardíaca (PIC). O objetivo clínico primordial é interceptar a trajetória de deterioração antes que esta culmine numa descompensação franca que exija cuidados hospitalares intensivos. A fisiopatologia da PIC está intrinsecamente ligada ao aumento progressivo das

pressões de enchimento ventricular, um fenômeno que ocorre de forma independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Diferente de um evento agudo súbito, a congestão na PIC desenvolve-se frequentemente de forma insidiosa ao longo de dias ou mesmo semanas. Este aumento tensional precede em muito a manifestação clínica exuberante, podendo vir acompanhado de sinais subclínicos de hipoperfusão e lesão de órgãos terminais. Um dos maiores desafios para o clínico é o fato de que estas alterações hemodinâmicas subjacentes não podem ser detectadas com precisão apenas através de um achado clínico isolado ou de uma avaliação física convencional, que muitas vezes falha em identificar níveis moderados de congestão interna. Embora tenham sido propostos diversos escores de congestão baseados em marcadores clínicos, a evidência demonstra que estes são mais úteis como ferramentas de predição prognóstica do que como instrumentos de diagnóstico de precisão em tempo real.

3.1 Ferramentas de avaliação funcional e desfechos relatados pelo paciente (PROMs)

Perante a imprecisão do exame físico, a utilização de testes de exercício objetivos ganha relevância na monitorização da PIC. O teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) fornecem métricas quantificáveis da reserva funcional do paciente, sendo muitas vezes mais sensíveis para detectar declínios sutis do que a classificação da *New York Heart Association* (NYHA). O TC6M, em particular, já se consolidou como uma ferramenta de acompanhamento rigoroso em patologias análogas, como a hipertensão arterial pulmonar, permitindo ajustes terapêuticos precoces baseados na queda da distância percorrida.

Complementarmente, as medidas de desfecho relatadas pelo paciente (PROMs), como o Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ), oferecem uma visão estruturada da percepção subjetiva de saúde do indivíduo. Estas ferramentas traduzem sintomas e limitações físicas em dados estatísticos que correlacionam de forma robusta com o risco de eventos futuros, permitindo ao clínico intervir assim que se detecta uma queda na pontuação de qualidade de vida.

4. O PAPEL DOS BIOMARCADORES NA VIGILÂNCIA SUBCLÍNICA

Os biomarcadores cardiovasculares desempenham um papel essencial no manejo de pacientes com risco de descompensação. A literatura propõe que aumentos assintomáticos nos níveis de peptídeos natriuréticos, especificamente o NT-proBNP, ou elevações persistentes da troponina, podem sinalizar uma piora biológica subclínica muito antes do aparecimento de edemas ou dispneia incapacitante. Além destes, a monitorização de outros indicadores, como a alteração na bioimpedância tecidual e a magnitude das variações nas pressões de enchimento, atua como sentinela da deterioração orgânica.

No entanto, é necessária cautela na interpretação isolada destes dados. Observa-se que os biomarcadores podem apresentar uma variabilidade biológica significativa (até 25%) sem que haja uma correlação direta e linear com as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo em todos os momentos. Até o momento, estratégias baseadas exclusivamente em metas numéricas de biomarcadores não demonstraram um benefício superior claro em comparação com o manejo clínico padrão e multimodal. Adicionalmente, embora existam múltiplos escores de risco para prever o desenvolvimento da IC crônica, ainda são necessários modelos amplamente validados para estratificar o risco específico de pacientes que acabaram de sofrer um episódio recente de PIC.

5. REVOLUÇÃO DIGITAL: MONITORIZAÇÃO REMOTA E TELEMEDICINA

O advento do monitoramento hemodinâmico remoto por meio de dispositivos implantáveis representou um dos maiores avanços tecnológicos na gestão da PIC. O sistema CardioMEMS®, que monitoriza a pressão da artéria pulmonar em tempo real, demonstrou no estudo CHAMPION uma redução drástica e estatisticamente significativa nas hospitalizações relacionadas com a IC em pacientes de alto risco e em fase avançada. Meta-análises subsequentes confirmaram que esta abordagem guiada por pressão é eficaz na redução de eventos em pacientes com ICFEr, embora o seu impacto em pacientes com fração de ejeção preservada (ICFEp) ainda careça de maior clarificação científica.

5.1 Desafios da telemonitorização não-invasiva

Por outro lado, os benefícios da telemonitorização não-invasiva — que envolve a automedicação diária de peso, pressão arterial e ECG pelo próprio paciente — ainda são alvo de debate. Embora seja uma tecnologia atraente pela facilidade de uso, a sua eficácia depende criticamente de uma infraestrutura logística robusta: a revisão dos dados deve ser feita idealmente no mesmo dia por serviços de telemedicina operando 24 horas por dia.

Os ensaios clínicos realizados nesta área têm apresentado resultados mistos e, por vezes, inconsistentes. Enquanto alguns estudos apontam para benefícios clínicos em subgrupos específicos, as diretrizes internacionais ainda não recomendam o seu uso rotineiro para todos os pacientes devido à falta de evidência de redução de mortalidade cardiovascular de forma universal. Portanto, a aplicação destas ferramentas deve ser personalizada, considerando a literacia digital do paciente e a capacidade de resposta da rede de saúde local.

6. ESTRUTURAÇÃO DE REDES DE CUIDADO: CLÍNICAS DE IC E HOSPITAIS ESPECIALIZADOS

A detecção eficaz da PIC deve, em última instância, integrar um conjunto harmônico de parâmetros clínicos, bioquímicos e de imagem. No ambiente

ambulatorial, os pacientes beneficiam de protocolos de automonitorização rigorosos, complementados por avaliações periódicas em centros especializados. Estas avaliações incluem estudos ecocardiográficos focados em métricas simples, mas reveladoras, como o diâmetro da veia cava inferior, o VEXUS (escore de congestão venosa), a relação E/e' e a ultrassonografia pulmonar para detecção de linhas B.

O período que antecede a alta hospitalar é o momento ideal para a individualização fenotípica. É nesta fase que se deve consolidar a terapia baseada nos "quatro pilares" para IC FER (ARNi/IECA, betabloqueadores, ARM e iSGLT2) ou a introdução de iSGLT2 para IC FEP. Importante destacar o papel emergente da finerenona (um ARM não-esteroidal), que no estudo FINEARTS-HF demonstrou ser um medicamento modificador da doença também em pacientes com frações de ejeção preservadas ou levemente reduzidas.

6.1 Desafio organizacional e modelos de financiamento

Dada a prevalência massiva e crescente da IC, a implementação destas recomendações exige uma mudança estrutural profunda. A criação de clínicas de IC e de hospitais especializados é essencial para garantir o acesso oportuno a diagnósticos e tratamentos ambulatoriais, prevenindo assim o colapso dos serviços de urgência. Porém, estes centros continuam a ser um desafio organizacional de grande escala, exigindo recursos humanos altamente qualificados, infraestrutura tecnológica de ponta e, primordialmente, modelos de financiamento sustentáveis que reconheçam o valor da prevenção sobre o tratamento hospitalar reativo.

7. ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO PRECOCE E OTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA

Após a ocorrência de um evento de insuficiência cardíaca grave ou agravamento clínico (PIC), a janela de oportunidade para estabilizar o paciente é extremamente estreita e crítica. Além da administração imediata de diuréticos, sejam eles por via intravenosa para o manejo da congestão aguda ou por via oral em doses escalonadas, é importante definir uma estratégia farmacológica personalizada e otimizada para cada indivíduo. Embora a base de evidências científicas para esta fase específica da doença ainda esteja em franca expansão, novos agentes farmacológicos demonstraram efeitos transformadores nos desfechos cardiovasculares nesta população vulnerável.

O tratamento da PIC exige a transição do conceito teórico para a prática ambulatorial rigorosa. Diversos sistemas biológicos e mecanismos regulatórios são reconhecidos como criticamente patogênicos na progressão da insuficiência cardíaca descompensada. Entre as vias mais relevantes para a progressão da patologia encontram-se o sistema nervoso autônomo, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o sistema dos peptídeos natriuréticos e a via da guanilato ciclase solúvel. A carga total da doença e o risco de morte só podem ser

mitigados através de uma abordagem holística e multidisciplinar que vise o bloqueio simultâneo ou sequencial destas diversas frentes de sinalização celular. Este nível de agressividade terapêutica é particularmente necessário em pacientes de alto risco que apresentaram um episódio recente de descompensação, marcando o início de um período clínico instável.

7.1 Evidências emergentes em ensaios clínicos específicos para PIC

Historicamente, a compreensão do manejo da PIC foi extrapolada de ensaios clínicos desenhados para a insuficiência cardíaca crônica estável. Porém, o crescente reconhecimento da piora clínica como uma fase fenotípica distinta impulsionou o desenvolvimento de ensaios dedicados especificamente a este cenário. Até ao momento, um número reduzido, mas impactante, de investigações focou-se nos desfechos de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (ICD), consolidando o papel da terapia medicamentosa otimizada (TMOIC) no controle de eventos ambulatoriais. Três agentes farmacológicos de ponta foram exaustivamente investigados neste contexto: o vericiguat, a sotagliflozina e o omecamtiv mecarbil.

8. VERICIGUAT: REPARAÇÃO DA SINALIZAÇÃO E O IMPACTO DO ESTUDO VICTORIA

Apesar do sucesso comprovado dos betabloqueadores e inibidores do SRAA, pacientes com fragilidade cardiovascular persistem com taxas de eventos inaceitáveis. Uma linha de investigação científica consolidada há mais de duas décadas demonstrou que o compromisso do sistema óxido nítrico-guanilato ciclase solúvel-monofosfato de guanosina cíclico (NO-sGC-cGMP) exerce efeitos deletérios profundos nos sistemas cardiovascular e renal. O estresse oxidativo elevado e a disfunção do endotélio prejudicam a produção endógena de óxido nítrico, reduzindo a atividade da guanilato ciclase e levando a uma deficiência sistêmica de cGMP, o que acelera o dano miocárdico e vascular.

O vericiguat atua como um estimulador oral direto da guanilato ciclase solúvel, reativando a via NO-sGC-cGMP de forma independente do óxido nítrico. Esta ativação promove a reversão de alterações estruturais cardíacas, como a redução do enrijecimento miocárdico, o combate à fibrose e a mitigação da hipertrofia e remodelação ventricular. Nos rins, o fármaco melhora o fluxo sanguíneo e diminui o processo fibrótico, enquanto na vasculatura sistêmica e pulmonar promove vasodilatação e melhora a função endotelial.

8.1 Eficácia clínica e perfil de segurança

A eficácia desta molécula foi testada no estudo VICTORIA, que recrutou 5.050 pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) sintomática, incluindo aqueles com FEVE abaixo de 45%. O critério de inclusão exigia evidência de deterioração clínica recente (hospitalização nos últimos 6 meses ou uso de diurético IV sem internamento nos últimos 3 meses). O desfecho primário

composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC ocorreu em 35,5% no grupo vericiguat face a 38,5% no placebo, representando uma redução significativa de 10% no risco relativo (HR 0,90; $p < 0,02$) e uma redução absoluta de 4,2 eventos por 100 pacientes/ano.

Estes resultados destacaram o perfil de elevadíssimo risco do paciente com PIC. Além da redução na hospitalização total por IC, o vericiguat demonstrou ser seguro em pacientes com taxa de filtração glomerular tão baixa quanto 15 mL/min/1,73 m², sem interações renais adversas significativas. O medicamento foi bem tolerado, com taxas de hipotensão sintomática (9,1%) e síncope (4,0%) comparáveis ao placebo, o que justifica a sua inclusão nas diretrizes internacionais com indicação classe IIb como pilar adicional ao tratamento quádruplo padrão.

9. SOTAGLIFLOZINA: O PAPEL DOS INIBIDORES DUAIS NO ESTUDO SOLOIST-WHF

A sotagliflozina representa uma inovação dentro da classe dos inibidores de SGLT2 por apresentar afinidade de ligação dual aos receptores SGLT1 (atuantes no trato intestinal) e SGLT2 (atuantes no rim). Após o sucesso de agentes como a dapagliflozina e a empagliflozina na IC estável, a sotagliflozina foi testada especificamente no momento da transição entre a descompensação aguda e a alta hospitalar através do estudo SOLOIST-WHF.

O ensaio avaliou pacientes diabéticos com IC recentemente hospitalizados por agravamento clínico. Os resultados revelaram uma redução dramática na taxa de morte cardiovascular e hospitalizações de urgência: 51,0 eventos por 100 pacientes-ano no grupo sotagliflozina contra 76,3 no placebo. Este benefício foi observado de forma consistente tanto em pacientes com fração de ejeção reduzida quanto preservada, solidificando a sotagliflozina como uma ferramenta terapêutica poderosa para o controle imediato da progressão da doença logo após um evento de PIC.

10. OMECANTIV MECARBIL: MODULAÇÃO DA MIOSINA NO ESTUDO GALACTIC-HF

O omecantiv mecarbil propõe uma abordagem biomecânica inovadora ao atuar como um ativador seletivo da miosina cardíaca. Ele prolonga a duração da sístole ventricular sem alterar a homeostase do cálcio ou a velocidade de desenvolvimento da pressão intraventricular, evitando assim os efeitos arritmogênicos de outros inotrópicos clássicos.

O estudo de fase 3 GALACTIC-HF demonstrou que a adição de omecantiv mecarbil à terapia otimizada reduziu em 8% o risco relativo de morte cardiovascular ou primeiro evento de IC. Uma análise de subgrupos revelou que o benefício é mais pronunciado em pacientes com FEVE severamente reduzida ($\leq 28\%$), onde a

redução do risco atingiu 16% (HR 0,84). Apesar do aumento discreto nos níveis de troponina devido à alteração na carga de trabalho miocárdico, o agente apresenta-se como uma opção promissora para pacientes com disfunção sistólica extrema, aguardando validação final para incorporação nas diretrizes clínicas de rotina.

11. O PARADIGMA DA "FASE VULNERÁVEL" E O IMPACTO DO ESTUDO STRONG-HF

O período imediatamente posterior à alta hospitalar, tecnicamente identificado como "fase vulnerável", constitui um dos lapsos temporais de maior risco biológico para o paciente que sofreu um evento de piora da insuficiência cardíaca (PIC). As estatísticas são contundentes ao documentar taxas alarmantes de mortalidade e reinternação precoce neste intervalo. Diante dessa realidade, a comunidade cardiológica internacional passou a preconizar uma abordagem terapêutica agressiva, caracterizada pelo início simultâneo — ou em sequência extremamente rápida — das quatro terapias fundamentais (*four pillars*) ainda durante a internação ou nos primeiros dias após a saída.

A validação científica definitiva para esta estratégia de alta intensidade veio com a publicação do estudo STRONG-HF. Esta investigação demonstrou que o aumento rápido e concomitante da dose dos medicamentos otimizados para insuficiência cardíaca (GDMTs/TMGD), amparado por um acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso, resulta numa redução drástica e estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas e nas reinternações por IC. Além do benefício puramente prognóstico, os pacientes inseridos neste protocolo reportaram uma melhoria substantiva na sua qualidade de vida percebida. O sucesso desta abordagem reside na capacidade de sobrepujar a "inércia médica" e a hesitação clínica, provando que o coração fragilizado tolera e beneficia de uma modulação neuro-humoral completa quando esta é implementada sob vigilância estrita.

12. PERSONALIZAÇÃO DO CUIDADO E GESTÃO DO RISCO CLÍNICO RESIDUAL

A implementação da terapia medicamentosa guiada por diretrizes (TMGD) enfrenta barreiras multifatoriais que impedem a sua aplicação universal. Problemas de tolerabilidade biológica, restrições econômicas severas e o acesso limitado a fármacos inovadores continuam a ser obstáculos proeminentes na prática diária. Portanto, a estratégia terapêutica ideal não pode ser aplicada de forma padronizada. Ela deve ser rigorosamente adaptada a cada paciente individualmente, baseando-se nas suas características fenotípicas únicas e no seu perfil de tolerância.

A monitorização contínua de parâmetros fisiológicos e bioquímicos assume um papel central nesta personalização. Variáveis como a pressão arterial sistólica, a frequência cardíaca de repouso, o estado da função renal (taxa de filtração glomerular) e os níveis séricos de potássio são os indicadores que ditam o ritmo do

aumento gradual da terapia. Em pacientes complexos que apresentam disfunção renal persistente, hipercalemia recorrente ou tendência à hipotensão, a escolha de agentes com perfis de tolerabilidade favoráveis — como o vericiguat — torna-se uma base estratégica para mitigar o risco clínico residual e impedir a progressão da doença para estágios terminais.

13. MODELOS DE CUIDADO ESPECIALIZADO: HOSPITAIS ESPECIALIZADOS E EQUIPES MULTIDISCIPLINARES

A gestão da PIC exige uma infraestrutura que vá além da consulta ambulatorial convencional de dez minutos. O hospital especializado para insuficiência cardíaca emergiu como um componente vital na rede de cuidados modernos. Estes centros especializados permitem o acesso imediato a tratamentos intravenosos de suporte sem a necessidade de uma internação hospitalar completa, reduzindo significativamente os custos operacionais e o risco de infecções nosocomiais.

Para pacientes com ICFEr crônica avançada, a administração intermitente de doses intravenosas de levosimendana em regime de hospital tem demonstrado eficácia na redução dos níveis plasmáticos de NT-proBNP e na prevenção de novas descompensações. Este tipo de intervenção é particularmente relevante para indivíduos em trajetória para transplante cardíaco ou implante de dispositivo de assistência ventricular, servindo também como uma ponte humanizada para cuidados paliativos, visando a estabilização sintomática e a preservação da dignidade do paciente. A eficácia deste modelo depende da integração absoluta de uma equipa multidisciplinar que coordene a titulação farmacológica, a educação em saúde e o suporte psicológico contínuo.

14. INTERVENÇÕES ALÉM DA FARMACOLOGIA: ESTRUTURA E RITMO

O manejo da PIC não se encerra na otimização medicamentosa. Existe um subgrupo de pacientes onde a deterioração clínica é perpetuada por anomalias estruturais ou elétricas que exigem intervenção mecânica. As diretrizes recomendam que, diante da persistência de sintomas após a TMGD, se avalie rigorosamente a presença de regurgitação mitral secundária grave.

Com base nos dados robustos do estudo COAPT, o reparo transcaterter borda a borda (TEER) com o sistema *MitraClip* apresenta-se como uma intervenção transformadora para pacientes selecionados que mantêm insuficiência mitral funcional severa apesar da terapia quádrupla. Da mesma forma, a revascularização miocárdica (CRM) deve ser considerada quando a isquemia é o motor da falência. No âmbito rítmico, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e o desfibrilhador cardioversor implantável (CDI) permanecem como pilares fundamentais para restaurar a sincronia ventricular e prevenir a morte súbita, devendo ser indicados prontamente assim que o paciente atinja os critérios técnicos definidos nos protocolos.

REFERÊNCIAS

1. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935–944.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(16):3272–3287.
3. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858.
4. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2023;29(10):1412–1451.
5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342–1356.
6. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):531–539.
7. Clark H, Rana R, Gow J, et al. Hospitalisation costs associated with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):559–572.
8. Hessel FP. Overview of the socio-economic consequences of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):254–262.
9. Osenenko KM, Kuti E, Deighton AM, et al. Burden of hospitalization for heart failure in the United States: a systematic literature review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022;28(2):157–167.
10. Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, et al. Health-related quality of life and mortality in heart failure: the global congestive heart failure study of 23 000 patients from 40 countries. *Circulation*. 2021;143(21):2129–2142.
11. Freedland KE, Rich MW, Carney RM. Improving quality of life in heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):159.
12. Mulugeta H, Sinclair PM, Wilson A. Prevalence of depression and its association with health-related quality of life in people with heart failure in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2023;18(3):e0283146.

13. Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Jones NR, et al. National trends in heart failure mortality in men and women, United Kingdom, 2000–2017. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):3–12.
14. Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624–1634.
15. Chen S, Huang Z, Liang Y, et al. Five-year mortality of heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in a 4880 Chinese cohort. *ESC Heart Fail.* 2022;9(4):2336–2347.
16. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2476–2486.
17. Nagata T, Ide T, Tohyama T, et al. Long-term outcomes of heart failure patients with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction. *JACC Asia.* 2023;3(2):315–316.
18. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk profiles in heart failure: baseline, residual, worsening, and advanced heart failure risk. *Circ Heart Fail.* 2020;13(10):e007132.
19. Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):220–229.
20. Butler J, Braunwald E, Gheorghiade M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. *JAMA.* 2014;312(8):789.
21. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(6):776-791.
22. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895–e1032.
23. Shakoor A, Emans ME, van Gent MWF, et al. Regional management of worsening heart failure: rationale and design of the CHAIN-HF registry. *ESC Heart Fail.* 2023;10(4):2550-2558.
24. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):252-259.
25. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(4):413–424.
26. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(6):559–571.

27. Kobayashi M, Voors AA, Girerd N, et al. Heart failure etiologies and clinical factors precipitating for worsening heart failure: Findings from BIOSTAT-CHF. *Eur J Intern Med.* 2020;71:62–69.
28. Pagnesi M, Adamo M, Sama IE, et al. Impact of mitral regurgitation in patients with worsening heart failure: insights from BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1750–1758.
29. Tromp J, Beusekamp JC, Ouwerkerk W, et al. Regional differences in precipitating factors of hospitalization for acute heart failure: insights from the REPORT-HF registry. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(4):645–652.
30. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2022;22(8):1424–1437.
31. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J.* 2017;38(24):1883–1890.
32. Thorvaldsen T, Benson L, Stahlberg M, et al. Triage of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):661–671.
33. Skali H, Dwyer EM, Goldstein R, et al. Prognosis and response to therapy of first inpatient and outpatient heart failure event in a heart failure clinical trial: MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(5):560–565.
34. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: evidence from the PARADIGM-HF trial. *Circulation.* 2016;133(23):2254–2262.
35. Ambrosy AP, Parikh RV, Sung SH, et al. Analysis of worsening heart failure events in an integrated health care system. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(2):111–122.
36. Butt JH, Fosbol EL, Gerds TA, et al. Readmission and death in patients admitted with new-onset versus worsening of chronic heart failure: insights from a nationwide cohort. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(10):1777–1785.
37. Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of dapagliflozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circulation.* 2020;142(17):1623–1632.
38. Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Ittu R, et al. Patients hospitalized for De Novo versus worsening chronic heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(8):1023–1025.
39. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting. *Circulation.* 2016;133(23):2254–2262.
40. Buckley LF, Carter DM, Matta L, et al. Intravenous diuretic therapy for the management of heart failure and volume overload in a multidisciplinary outpatient unit. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):1–8.

41. Buckley LF, Stevenson LW, Cooper IM, et al. Ambulatory treatment of worsening heart failure with intravenous loop diuretics: a four-year experience. *J Card Fail.* 2020;26(9):798–799.
42. Khan MS, Greene SJ, Hellkamp AS, et al. Diuretic changes, health care resource utilization, and clinical outcomes for heart failure with reduced ejection fraction: from the CHANGE THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HEART FAILURE registry. *Circ Heart Fail.* 2021;14(7):e008351.
43. Madelaire C, Gustafsson F, Stevenson LW, et al. One-year mortality after intensification of outpatient diuretic therapy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(11):e016010.
44. Ferreira JP, Metra M, Mordi I, et al. Heart failure in the outpatient versus inpatient setting: findings from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(1):112–120.
45. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, et al. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event. *JAMA Cardiol.* 2021;6(6):706–714.
46. Vaduganathan M, Cunningham JW, Claggett BL, et al. Worsening heart failure episodes outside a hospital setting in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2021;9(5):374–382.
47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4–131.
48. Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):473–481.
49. Inacio H, De Carvalho A, Gamelas De Carvalho J, et al. Real-life data on readmissions of worsening heart failure outpatients in a heart failure clinic. *Cureus.* 2023;15(3):e35611.
50. Greene SJ, Hernandez AF, Dunning A, et al. Hospitalization for recently diagnosed versus worsening chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3029–3039.
51. Dunbar SB, Tan X, Lautsch D, et al. Patient-centered outcomes in HFrEF following a worsening heart failure event: a survey analysis. *J Card Fail.* 2021;27(8):877–887.
52. Bozkurt B. Differentiation between worsening heart failure and decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2023;11(7):859–861.
53. Girerd N, Mewton N, Tartiere J, et al. Practical outpatient management of worsening chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(5):750–761.
54. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):738–747.

55. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights. *Circulation*. 2008;118(14):1433–1441.
56. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(1):28–35.
57. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, et al. Acute heart failure: More questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):599–606.
58. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261(6):884–888.
59. Girerd N, Seronde M-F, Coiro S, et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. *JACC Heart Fail*. 2018;6(4):273–285.
60. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2209–2225.
61. Savarese G, Lindenfeld J, Stolfo D, et al. Use of patient-reported outcomes in heart failure: from clinical trials to routine practice. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(2):139–151.
62. Butler J, Shahzeb Khan M, Lindenfeld J, et al. Minimally clinically important difference in health status scores in patients with HFrEF vs HFpEF. *JACC Heart Fail*. 2022;10(9):651–661.
63. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731.
64. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1610–1632.
65. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715–731.
66. Nunez J, de la Espriella R, Rossignol P, et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1751–1766.
67. Pocock SJ, Ferreira JP, Gregson J, et al. Novel biomarker-driven prognostic models to predict morbidity and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(43):4455–4464.
68. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC, et al. Pre-discharge and early post-discharge troponin elevation among patients hospitalized for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):281–291.
69. Karlstrom P, Johansson P, Dahlstrom U, et al. Can BNP-guided therapy improve health-related quality of life? *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:39.

70. Alvarez-Garcia J, Ferrero-Gregori A, Puig T, et al. A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(8):818–827.
71. Codina P, Lupon J, Borrellas A, et al. Head-to-head comparison of contemporary heart failure risk scores. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(11):2035–2044.
72. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy. *Lancet.* 2016;387(10017):453–461.
73. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure. *Lancet.* 2011;377(9766):658–666.
74. Curtain JP, Lee MMY, McMurray JJ, et al. Efficacy of implantable haemodynamic monitoring in heart failure across ranges of ejection fraction. *Heart.* 2023;109(11):823–831.
75. Scholte NTB, Gurgoze MT, Aydin D, et al. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44(31):2911–2926.
76. Nunes-Ferreira A, Agostinho JR, Rigueira J, et al. Noninvasive telemonitoring improves outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3996–4004.
77. Brahmabhatt DH, Cowie MR. Remote management of heart failure: an overview of telemonitoring technologies. *Card Fail Rev.* 2019;5(2):86–92.
78. Brito D. Remote monitoring of heart failure patients: a complex proximity. *Rev Port Cardiol.* 2021;40(5):353–356.
79. Zhu Y, Gu X, Xu C. Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):231–243.
80. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726.
81. Dickinson MG, Allen LA, Albert NA, et al. Remote monitoring of patients with heart failure. *J Card Fail.* 2018;24(10):682–694.
82. Agostinho JR, Goncalves I, Rigueira J, et al. Protocol-based follow-up program for heart failure patients: Impact on prognosis and quality of life. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(11):755–764.
83. Rodrigues T, Agostinho JR, Santos R, et al. The value of multiparametric prediction scores in heart failure varies with the type of follow-up after discharge. *ESC Heart Fail.* 2023;10(4):2550–2558.
84. Pellicori P, Platz E, Dauw J, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):703–712.

85. Rola P, Miralles-Aguiar F, Argaiiz E, et al. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score. *Ultrasound J.* 2021;13(1):32.
86. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263–e421.
87. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2024;391(16):1475–1485.
88. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, et al. Interventions linked to decreased heart failure hospitalizations during ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *JACC Heart Fail.* 2016;4(5):333–344.
89. Catanzariti D, Lunati M, Landolina M, et al. Monitoring intrathoracic impedance with an implantable defibrillator reduces hospitalizations in patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32(3):363–370.
90. Koehler J, Stengel A, Hofmann T, et al. Telemonitoring in patients with chronic heart failure and moderate depressed symptoms. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):186–194.
91. Galinier M, Roubille F, Berdague P, et al. Telemonitoring versus standard care in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(6):985–994.
92. Olson M, Thompson Z, Xie L, Nair A. Broadening heart failure care beyond cardiology. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(8):851–861.
93. Greene SJ, Adusumalli S, Albert NM, et al. Building a heart failure clinic. *J Card Fail.* 2021;27(1):2–19.
94. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):21–32.
95. Fonseca C, Brito D, Ferreira J, et al. Sacubitril/valsartan: A practical guide. *Rev Port Cardiol.* 2019;38(4):309–313.
96. Antoine S, Vaidya G, Imam H, Villarreal D. Pathophysiologic mechanisms in heart failure: role of the sympathetic nervous system. *Am J Med Sci.* 2017;353(1):27–30.
97. D’Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, et al. Nephilysin inhibition in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(6):710–717.
98. Prijic S, Buchhorn R. Mechanisms of beta-blockers action in patients with heart failure. *Rev Recent Clin Trials.* 2014;9(1):58–60.
99. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and nephilysin inhibition. *Circulation.* 2016;133(11):1115–1124.
100. Nightingale B. A Review of the Proposed Mechanistic Actions of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure. *Cardiol Res.* 2021;12(2):60–66.

101. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? *Circulation*. 2021;143(9):875–877.
102. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993–1004.
103. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
104. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424.
105. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–1620.
106. Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2023;44(31):2988–2993.
107. Mollace R, Scarano F, Bava I, et al. Modulation of the nitric oxide/cGMP pathway in cardiac contraction and relaxation. *Pharmacol Res*. 2023;196:106931.
108. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(15):1795–1807.
109. Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):21–30.
110. Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, et al. Soluble GC stimulators and activators: past, present and future. *Br J Pharmacol*. 2021;178(11):2345–2358.
111. Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;264:355–394.
112. Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of Vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels. *JAMA*. 2015;314(21):2251–2262.
113. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883–1893.
114. Tomasoni D, Adamo M, Bozkurt B, et al. Aiming at harmony. Comparing and contrasting International HFrEF Guidelines. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Suppl L):L20–L28.
115. Rao VN, Diez J, Gustafsson F, et al. Practical patient care considerations with use of vericiguat after worsening heart failure events. *J Card Fail*. 2023;29(3):389–402.
116. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF). *Lancet*. 2022;400(10367):1938–1952.

117. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117–128.
118. Psozka MA, Teerlink JR. Direct myosin activation by omecamtiv mecarbil for heart failure with reduced ejection fraction. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:465–490.
119. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105–116.
120. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation*. 2019;139(19):2285–2288.
121. Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 2023;44(1):41–50.
122. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872–881.
123. Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan: the LION-HEART trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(7):1128–1136.
124. Nieminen MS, Fonseca C, Brito D, Wikstrom G. The potential of the inodilator levosimendan in maintaining quality of life in advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2017;19(Suppl C):C15–C21.
125. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307–2318.
126. Breitenstein A, Steffel J. Devices in Heart Failure Patients—Who Benefits From ICD and CRT? *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:111.
127. Atwater BD, Yousuf OK. ICD Versus CRT-D Implantation. *JACC Heart Fail*. 2022;10(3):158–160.