

CAPÍTULO 24

ARTIGO DE REVISÃO

PROTOCOLOS DE CUIDADO INTEGRAL NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM ESTÁGIO AVANÇADO

Autor Principal**Fernando Henrique Rocha Fontoura****Coautores**

Alex Ferreira da Silva

Flavio Azevedo do Nascimento

Monique Bandoli França Pereira

Talmon Leite Felix Monteiro

Margarete de Oliveira Lima

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) consolidou-se na como uma das patologias de maior impacto sistêmico, figurando como uma das principais causas de mortalidade global, hospitalizações recorrentes e deterioração severa da qualidade de vida, além de impor altos encargos financeiros e logísticos aos sistemas de saúde. O cenário atual é marcado por um paradoxo epidemiológico: ao mesmo tempo em que os avanços no diagnóstico e no tratamento ambulatorial permitiram uma melhoria substantiva na sobrevida dos pacientes, esse mesmo sucesso, aliado ao envelhecimento progressivo da população, resultou em um aumento exponencial do contingente de indivíduos que evoluem para o estágio de insuficiência cardíaca avançada. Esta fase da doença representa um grande desafio clínico, pois os pacientes manifestam sintomas graves e refratários, apresentam uma qualidade de vida prejudicada e, frequentemente, tornam-se intolerantes ou deixam de responder às terapias medicamentosas convencionais, o que os coloca em um risco iminente de morte e de hospitalizações frequentes de curto prazo. O prognóstico para aqueles que não possuem indicação ou adequação para terapias de suporte circulatório mecânico (SCM) de longa duração ou para o transplante cardíaco permanece sombrio, com desfechos clínicos desfavoráveis e alta taxa de mortalidade. Diante dessa complexidade, a seleção criteriosa de pacientes para terapias avançadas torna-se relevante, uma vez que apenas uma proporção limitada e específica dessa população se beneficia dessas intervenções de alta complexidade. O manejo dessa síndrome exige, portanto, uma compreensão profunda de suas nuances fisiopatológicas e uma abordagem multidisciplinar que equilibre a otimização hemodinâmica com o suporte humanizado e os cuidados paliativos.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Transplante de coração; Terapia de ressincronização cardíaca; Diuréticos; Cuidados paliativos.

1. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO: A ESCALADA DA DOENÇA AVANÇADA

A insuficiência cardíaca (IC) representa uma crise de saúde pública em escala massiva, afetando aproximadamente 6,2 milhões de adultos somente nos Estados Unidos, com uma incidência alarmante de cerca de 21 novos casos para cada 1.000 habitantes após os 65 anos de idade. As projeções demográficas e sanitárias indicam que a tendência é de agravamento: estima-se que, até 2030, mais de 8 milhões de indivíduos com idade superior a 18 anos estarão vivendo com algum grau de IC. Dentro desse espectro, quantificar a prevalência exata da IC avançada constitui um desafio persistente, decorrente da incidência relativamente baixa comparada à IC estável e da dependência direta de definições clínicas que evoluem conforme surgem novas modalidades terapêuticas.

Dados históricos de aproximadamente uma década atrás sugeriam que a IC avançada afetava cerca de 0,2% da população geral, o que representava aproximadamente 13 mil indivíduos. Entretanto, análises provenientes do registro *Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module* (ADHERE LM) revelaram números mais expressivos, apontando uma prevalência próxima de 5% entre os pacientes hospitalizados, abrangendo quase 23 mil pessoas. É evidente que, com o aumento global da incidência de IC, a prevalência da forma avançada crescerá. Para contextualizar a magnitude das intervenções, somente em 2016, mais de 3.000 pacientes foram submetidos ao implante de dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVAD) e outros 3.000 receberam transplantes cardíacos nos Estados Unidos, enquanto uma lista de espera de mais de 3.500 pacientes aguardava por um órgão compatível.

2. DEFINIÇÕES E CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO

A correta identificação dos pacientes com IC avançada exige a aplicação de sistemas de classificação robustos, que estratifiquem a gravidade dos sintomas e a necessidade de intervenções especializadas. A *New York Heart Association* (NYHA) classifica na classe funcional IV os pacientes que apresentam sintomas incapacitantes mesmo em repouso e que são incapazes de realizar qualquer atividade física sem desconforto profundo. Complementarmente, as diretrizes do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* (ACC/AHA) estabeleceram o conceito de "Estágio D", descrevendo indivíduos que requerem intervenções especializadas e estratégias de tratamento de exceção devido à natureza refratária de seus sintomas, apesar do uso otimizado da terapia médica máxima.

Outro instrumento essencial é o sistema de classificação do *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulation* (INTERMACS), desenhado especificamente para estratificar o risco em pacientes candidatos ou já submetidos a terapias avançadas. O INTERMACS permite definir com maior precisão o prognóstico de curto prazo e a urgência necessária para a intervenção mecânica ou cirúrgica. O uso paralelo desses sistemas oferece ao clínico uma visão tridimensional de onde

o paciente se localiza no *continuum* progressivo da doença. Sociedades profissionais internacionais têm publicado consensos que preconizam a identificação precoce através de combinações de sintomas persistentes, dados laboratoriais objetivos e falha em intervenções terapêuticas prévias.

O curso clínico da IC é imprevisível, o que impõe dificuldades até para especialistas na determinação do momento ideal para o encaminhamento a centros de referência. Embora algumas descompensações sejam abruptas, a maioria decorre de um declínio funcional sutil e progressivo. A avaliação contínua deve integrar medidas objetivas de desempenho físico, questionários de qualidade de vida, análises da estrutura e função cardíaca via imagem, monitoramento de biomarcadores e carga de arritmias. O consenso médico atual enfatiza que o encaminhamento precoce é crucial para evitar o estado de debilitação extrema e a disfunção irreversível de órgãos-alvo, condições que podem, em última instância, impedir o paciente de ser um candidato viável ao transplante ou ao suporte mecânico.

3. FISIOPATOLOGIA DA PROGRESSÃO VENTRICULAR

A compreensão dos mecanismos que regem o fluxo da bomba cardíaca, tanto na sístole quanto na diástole, é a necessária para entender a transição da IC compensada para o estado avançado. No modelo clássico de progressão, pacientes com alterações estruturais assintomáticas (Estágio B da classificação AHA/ACC) apresentam uma redução na fração de ejeção (FE) mediada primordialmente por um aumento compensatório no volume diastólico final (VDF), embora o volume sistólico (VS) possa manter-se em níveis normais. As intervenções nessa fase buscam favorecer a remodelação reversa e impedir a dilatação ventricular progressiva através do uso de inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides.

Ao atingirem o Estágio C, os pacientes manifestam sintomas clínicos exuberantes e elevação nítida do VDF, acompanhada pelo aumento da pressão diastólica final (PDF) do ventrículo esquerdo e das pressões pulmonares. Essa cascata hemodinâmica culmina em disfunção do ventrículo direito e congestão venosa sistêmica, limitando severamente a capacidade de exercício. O manejo volêmico com diuréticos é fundamental nessa etapa, podendo-se recorrer a vasodilatadores, doses baixas de dopamina ou ultrafiltração em episódios agudos, conforme o perfil clínico apresentado.

A terapia crônica em pacientes sintomáticos busca estabilizar a hemodinâmica. O uso de sacubitril/valsartana, por exemplo, demonstrou eficácia na redução das pressões de enchimento e pulmonares mesmo em casos de disfunção grave. Da mesma forma, os inibidores da SGLT2 promovem a redução da pressão do ventrículo esquerdo. Contudo, a marca distintiva da IC avançada é a redução crítica do volume sistólico, frequentemente associada a uma dilatação ventricular extrema e insuficiência mitral funcional. Este padrão de sobrecarga volumétrica

maciça e falência contrátil explica a eficácia reduzida da terapia medicamentosa convencional e dos diuréticos nesse estágio, justificando a transição para terapias agressivas como o uso contínuo de inotrópicos, o transplante cardíaco ou o suporte circulatório mecânico.

4. DA INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA À OTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA

O manejo do paciente que evolui para o estágio de insuficiência cardíaca (IC) avançada exige, primordialmente, uma revisão do diagnóstico e da trajetória terapêutica percorrida até o momento. Antes de consolidar o rótulo de refratariedade, é importante que o clínico conduza uma avaliação completa para excluir causas potencialmente reversíveis de disfunção miocárdica e assegurar que o tratamento instituído esteja rigorosamente alinhado à terapia médica orientada por diretrizes (GDMT), em sua dose máxima tolerada.

4.1 Rastreamento de etiologias reversíveis e manejo de comorbidades

A identificação de fatores que precipitam ou exacerbam a falência cardíaca é o primeiro passo para evitar a progressão para terapias de alta complexidade. Testes diagnósticos voltados para a detecção de isquemia miocárdica em pacientes selecionados são vitais, pois a revascularização, quando indicada, pode promover a recuperação funcional substantiva de áreas hibernadas. Da mesma forma, o tratamento cirúrgico ou percutâneo de doenças valvulares — como a estenose aórtica ou a insuficiência mitral — deve ser priorizado. O manejo agressivo de arritmias atriais e ventriculares, incluindo o controle da alta carga de contrações ventriculares prematuras (extrassístoles), é essencial, uma vez que a taquicardiomiopatia é uma causa reversível de falência de bomba.

Além do foco cardíaco, a avaliação deve estender-se a condições sistêmicas que mimetizam ou agravam a IC, como disfunções tireoidianas e doenças infiltrativas como a sarcoidose. Um ponto crítico na prática contemporânea é o teste de abstinência e o suporte para interrupção do abuso de substâncias tóxicas, o que pode permitir uma melhora drástica na função cardíaca nativa em indivíduos suscetíveis.

4.2 Otimização farmacológica e o papel dos ARNIs

No âmbito farmacológico, o arsenal clássico composto por antagonistas da renina-angiotensina (IECA/BRA), betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides deve ser complementado pelos inibidores do receptor da angiotensina-neprilisina (ARNIs), como o sacubitril/valsartana. Estes agentes são agora recomendados de forma rotineira para pacientes com sintomas crônicos de IC em classe funcional II/III da NYHA, desde que apresentem níveis pressóricos adequados. Porém, é fundamental ressaltar que a evidência de eficácia e segurança dessas moléculas em pacientes no estágio mais avançado (NYHA IV) ainda carece de validação robusta por meio de ensaios clínicos específicos para essa subpopulação extrema.

5. TERAPIAS DE DISPOSITIVOS E INTERVENÇÕES ESTRUTURAIS

A transição para o cuidado avançado envolve a utilização estratégica de dispositivos que modulam a mecânica e a sincronia elétrica do coração.

5.1 Terapia de ressincronização cardíaca (TRC) e reparo mitral

A terapia de ressincronização cardíaca consolidou-se como uma intervenção transformadora para pacientes adequadamente selecionados. Ao restaurar a sincronia entre as paredes do ventrículo esquerdo, a TRC promove a melhora dos sintomas, o incremento da capacidade de exercício e favorece a remodelação reversa, elevando a fração de ejeção em corações com atraso de condução intraventricular.

Paralelamente, para indivíduos que apresentam regurgitação mitral secundária moderada a grave — uma complicação frequente da dilatação ventricular extrema —, o reparo da válvula mitral por via transcateter emergiu como uma solução eficaz. Dados clínicos demonstram que esta intervenção não apenas melhora a sobrevida, como reduz significativamente as taxas de hospitalização por descompensação da IC, oferecendo uma alternativa ao risco cirúrgico proibitivo.

5.2 Candidatura a terapias avançadas e referência precoce

A indicação de terapias avançadas — transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico — torna-se apropriada quando o paciente persiste com disfunção ventricular residual e sintomas limitantes mesmo após tentativas agressivas de otimização médica, elétrica e mecânica. Na ausência de contraindicações formais, inicia-se uma avaliação minuciosa da estabilidade clínica e hemodinâmica, da perfusão sistêmica e da integridade funcional dos órgãos-alvo. Qualquer evidência de choque cardiogênico ou disfunção renal e hepática rapidamente progressiva deve ser interpretada como um sinal de alerta vermelho, exigindo o encaminhamento urgente para centros de referência em IC avançada. É recomendável que a equipe de cuidados paliativos seja integrada ao cuidado de todos os pacientes com gravidade suficiente para serem candidatos a essas intervenções, garantindo um planejamento de metas de cuidado humanizado.

6. ESTRATIFICAÇÃO FUNCIONAL E HEMODINÂMICA INVASIVA

A quantificação precisa da reserva funcional é um pilar da estratificação de risco na IC avançada.

6.1 O teste de esforço cardiopulmonar (TCPE) e o TC6M

O teste de esforço cardiopulmonar é reconhecido como o instrumento mais fidedigno para a predição prognóstica e a cronologia do transplante. As diretrizes da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) estabelecem critérios claros: o transplante deve ser avaliado para pacientes com consumo máximo de oxigênio (VO₂ pico) inferior a 12 mL/kg/min (ou <14 mL/kg/min em pacientes intolerantes a betabloqueadores) ou quando este atinge menos de 50%

do valor previsto. Além do VO₂, o equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO₂) superior a 35 sinaliza um prognóstico reservado. Complementarmente, o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) fornece uma medida prática da capacidade do paciente para realizar atividades cotidianas, apresentando alta correlação com o VO₂ pico e com o impacto na sobrevida.

6.2 Cateterismo cardíaco direito e hipertensão pulmonar

O cateterismo cardíaco direito (CCD) é indispensável para o manejo do choque cardiogênico e para a avaliação de candidatos a terapias avançadas. A hemodinâmica invasiva permite a mensuração direta das pressões de enchimento biventricular, do débito cardíaco e da resistência vascular pulmonar (RVP). A otimização dessas pressões é um preditor de desfechos clínicos mais poderoso do que o débito cardíaco isolado. Inovações como dispositivos implantáveis para monitoramento ambulatorial da pressão da artéria pulmonar demonstraram reduzir significativamente as hospitalizações ao permitirem ajustes terapêuticos guiados por dados reais, melhorando a qualidade de vida.

A disfunção do ventrículo direito (VD) e a hipertensão pulmonar (HP) associada são fatores de altíssimo risco na IC avançada. A presença de HP severa pode ser uma barreira ao transplante, uma vez que uma RVP superior a 3 ou 4 unidades Wood eleva drasticamente a mortalidade pós-operatória por falência do VD do enxerto. Nestes casos, o uso de dispositivos de assistência ventricular esquerda (LVAD) como "ponte para o transplante", associado a vasodilatadores pulmonares, pode normalizar as pressões pulmonares e permitir um transplante seguro futuramente.

7. AGENTES INOTRÓPICOS: MODULAÇÃO DA CONTRATILIDADE E SUPORTE HEMODINÂMICO

No cenário da insuficiência cardíaca (IC) aguda descompensada, a introdução de agentes inotrópicos constitui uma intervenção crítica para estabilizar pacientes que apresentam sinais evidentes de baixo débito cardíaco e falência circulatória. Do ponto de vista fisiopatológico, estas substâncias exercem efeitos imediatos nos parâmetros hemodinâmicos, atuando no incremento da contratilidade miocárdica para elevar o volume sistólico e o débito cardíaco (DC). Conseqüentemente, observa-se uma melhoria na perfusão dos órgãos periféricos — essencial para reverter a disfunção renal e hepática induzida pelo baixo fluxo — e uma redução reflexa nas pressões de enchimento ventricular, atenuando a congestão sistêmica e pulmonar.

No entanto, a utilização de inotrópicos tradicionais é acompanhada de um perfil de risco biológico significativo que não pode ser ignorado. Ao estimularem os receptores beta-adrenérgicos ou inibirem a fosfodiesterase, estas drogas elevam o consumo miocárdico de oxigênio e podem precipitar episódios de isquemia miocárdica aguda ou desencadear taquiarritmias ventriculares malignas. Devido a este potencial arritmogênico e ao risco de acelerar a progressão natural da doença

miocárdica, a administração de inotrópicos deve ser criteriosamente reservada para um subgrupo específico de pacientes: aqueles que permanecem refratários a outras modalidades terapêuticas e que exibem evidências clínicas de hipoperfusão orgânica crítica.

7.1 Noradrenalina, dobutamina e milrinona: critérios de escolha e evidências

A escolha do agente pressor ou inotrópico depende da apresentação fenotípica do paciente. Em quadros de choque cardiogênico profundo com hipotensão severa, a noradrenalina estabeleceu-se como o vasopressor de primeira linha, apresentando resultados superiores à epinefrina e à dopamina em termos de estabilidade hemodinâmica e menor incidência de arritmias.

Para o suporte inotrópico puro ou quando há necessidade de redução da pós-carga associada (inodilatação), a milrinona e a dobutamina são os agentes mais utilizados. Embora operem por mecanismos distintos — a dobutamina via estimulação direta de receptores beta-1 e a milrinona via inibição da degradação do AMP cíclico pela fosfodiesterase III —, estudos contemporâneos demonstraram que ambas apresentam resultados clínicos e taxas de sucesso comparáveis na estabilização de estados de baixo débito. A milrinona pode oferecer vantagens em pacientes com hipertensão pulmonar concomitante devido ao seu efeito vasodilatador pulmonar mais pronunciado, embora exija cautela em indivíduos com disfunção renal grave.

7.2 O papel da levosimendana e a modulação dos canais de cálcio

A levosimendana, um agente sensibilizador de cálcio com propriedades inodilatadoras, representa uma inovação farmacológica relevante para o manejo da IC avançada. Diferente dos inotrópicos adrenérgicos, o seu mecanismo de ação consiste em aumentar a afinidade da troponina C pelos íons de cálcio durante a sístole, promovendo a contração sem elevar as concentrações citoplasmáticas de cálcio ou o consumo de oxigênio de forma tão drástica. Adicionalmente, a levosimendana promove a abertura dos canais de potássio sensíveis ao ATP nos vasos sanguíneos, induzindo vasodilatação sistêmica, coronária e pulmonar.

Esta molécula é particularmente útil em pacientes que já se encontram sob terapia crônica com betabloqueadores, uma vez que a sua eficácia não depende da ocupação dos receptores beta. Análises de larga escala e metanálises sugerem que o uso de levosimendana em pacientes com IC avançada correlaciona-se com uma melhoria na sobrevida e com uma redução significativa nas taxas de readmissão hospitalar por descompensação, consolidando-a como uma ferramenta estratégica na gestão da cronicidade avançada.

7.3 Inotropia em domicílio e estratégias de transição

A decisão de implementar infusões contínuas de inotrópicos fora do ambiente de cuidados intensivos, seja em regime hospitalar de enfermaria ou em ambiente domiciliário, exige uma abordagem altamente personalizada e ética. Esta modalidade pode servir como uma "ponte para a candidatura" (BTC), estabilizando

o paciente até que ele recupere funções orgânicas suficientes para ser elegível a terapias avançadas como o suporte mecânico durável, ou como uma estratégia paliativa para controlo sintomático em pacientes com expectativa de vida limitada que esgotaram todas as outras opções. O sucesso desta terapia depende de uma discussão exaustiva com o paciente e a família sobre as metas de cuidado e de um monitoramento rigoroso para detectar toxicidade ou falência do acesso venoso central.

8. GESTÃO DA SOBRECARGA DE VOLUME E SUPERAÇÃO DA RESISTÊNCIA DIURÉTICA

A congestão venosa sistêmica e pulmonar é a característica clínica dominante na IC avançada, frequentemente complicada pela presença de disfunção renal crônica. O fenômeno da "resistência diurética" — definido como uma resposta natriurética inadequada apesar de doses elevadas de diuréticos de alça — é um obstáculo frequente que exige estratégias agressivas de escalonamento.

8.1 Bloqueio sequencial do néfron e o estudo DOSE

Quando a sobrecarga volêmica persiste sob doses estáveis, a primeira intervenção recomendada é a duplicação da dose do diurético de alça intravenoso. Se esta medida for insuficiente, deve-se instituir o bloqueio sequencial do néfron através da adição de diuréticos que atuam em diferentes segmentos tubulares, como as tiazidas ou a metolazona, visando inibir a reabsorção de sódio que ocorre de forma compensatória no túbulo distal.

O estudo *Diuretic Optimization Strategies Evaluation* (DOSE) forneceu evidências cruciais neste campo, revelando que, embora doses mais elevadas de diuréticos de alça intravenosos se associem a uma maior perda de fluidos, o método de administração — seja por infusão contínua ou por *bolus* intermitentes — não resultou em diferenças significativas nos desfechos clínicos primários, permitindo flexibilidade na escolha do protocolo institucional.

9. TERAPIAS DE SUBSTITUIÇÃO RENAL E ULTRAFILTRAÇÃO NA FALÊNCIA CARDIORRENAL

Em casos de insuficiência cardíaca avançada refratária ao manejo medicamentoso máximo, a terapia de substituição renal (TSR) emerge como uma solução mecânica para a remoção de fluidos e toxinas urêmicas. Estudos retrospectivos sugerem que a introdução intermitente de TSR em pacientes terminais pode estar associada a uma redução no risco de morte iminente ou à possibilidade de estabilização do quadro para implantação tardia de LVAD, quando comparada à manutenção isolada de inotrópicos.

9.1 TSR contínua vs. intermitente no choque cardiogênico

Pacientes em choque cardiogênico apresentam extrema instabilidade hemodinâmica, tornando-os intolerantes às variações rápidas de volume e eletrólitos típicas da hemodiálise intermitente convencional. Nestes cenários críticos, a terapia de substituição renal contínua (CRRT) é a modalidade preferencial. A CRRT utiliza uma força motriz veno-venosa constante para remover fluidos e solutos de forma lenta e fisiológica, minimizando o risco de hipotensão intradialítica e garantindo a preservação da perfusão cerebral e coronária. Apesar da eficácia mecânica na remoção da volemia excessiva, a literatura ainda carece de dados definitivos que comprovem uma melhoria na mortalidade a longo prazo, reforçando que a TSR deve ser integrada num plano de cuidados individualizado e centrado nas metas globais do paciente.

10. MODULAÇÃO ELÉTRICA DA CONTRATILIDADE: TRC E NOVAS FRONTEIRAS

A terapia de ressincronização cardíaca (TRC) consolidou-se como um pilar fundamental no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Contudo, a evidência de sua eficácia em pacientes no estágio mais avançado da doença (NYHA IV) é quantitativamente limitada, uma vez que essa subpopulação representa menos de 10% dos participantes nos grandes ensaios clínicos randomizados. O desafio clínico reside em determinar em que medida a correção da dissincronia mecânica pode reverter a falência contrátil em um coração já submetido a uma remodelação estrutural extrema.

10.1 Evidências do estudo COMPANION e o papel do TRC-D

O estudo *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in HF* (COMPANION) forneceu subsídios cruciais para a utilização dessa tecnologia em estágios avançados. A investigação incluiu pacientes em classe III e IV da NYHA com intervalo QRS alargado (≥ 120 ms). Os resultados demonstraram que tanto o TRC com função isolada de marcapasso (TRC-P) quanto o associado a desfibrilador (TRC-D) foram capazes de reduzir significativamente os desfechos compostos de mortalidade e hospitalização.

Especificamente no subgrupo de pacientes ambulatoriais em classe IV, observou-se que a TRC postergou o tempo para óbito e para novas internações, demonstrando uma tendência de melhoria na sobrevida global. Notavelmente, a modalidade TRC-D reduziu de forma drástica a incidência de morte súbita cardíaca, sugerindo que a proteção elétrica é vital mesmo em corações fragilizados. Entretanto, é importante notar que o benefício da TRC se torna incerto e tecnicamente desafiador em pacientes que já se encontram sob dependência contínua de suporte inotrópico intravenoso.

10.2 Evolução para a estimulação do ramo esquerdo (LBBP/LBBAP)

Diante das limitações da estimulação biventricular convencional (BVP), que muitas vezes falha em alcançar uma sincronização fisiológica plena, novas técnicas de estimulação do sistema de condução emergiram. A estimulação do ramo esquerdo (LBBP) e as técnicas de estimulação da área do ramo esquerdo (LBBAP) propõem o recrutamento direto das fibras de condução nativas, mimetizando a ativação elétrica natural do ventrículo esquerdo.

Pesquisas recentes indicam que o LBBP é mais promissor e adaptável do que a BVP tradicional. Para pacientes com dissincronia elétrica severa e QRS muito largo, a combinação dessas técnicas (estimulação sequencial via LOT-CRT) demonstrou resultados superiores. O estudo conduzido por Jastrzebski et al. revelou que a técnica LOT-CRT proporcionou um estreitamento do QRS significativamente maior do que o biventricular isolado, resultando em uma remodelação reversa mais acentuada do ventrículo esquerdo e em uma melhoria substantiva na classe funcional da NYHA. Esses achados sugerem que a precisão elétrica é um fator determinante para a recuperação funcional na IC avançada.

11. O DILEMA DO DESFIBRILADOR CARDIOVERSOR IMPLANTÁVEL (CDI)

O papel do CDI na IC avançada permanece um dos temas mais debatidos na eletrofisiologia contemporânea. Embora o dispositivo possua uma capacidade inequívoca de prevenir a morte súbita cardíaca (MSC), ele não exerce efeito direto na melhoria dos sintomas ou na capacidade funcional do paciente. O estudo MADIT-II demonstrou o benefício de sobrevivência do CDI em pacientes com infarto prévio e fração de ejeção $\leq 30\%$, mas a maioria desses indivíduos apresentava sintomas leves (NYHA I-II), o que limita a extrapolação direta para o estágio avançado.

O ensaio SCD-HeFT corroborou a redução da mortalidade com o CDI em comparação à amiodarona, mas esse benefício não foi observado de forma consistente no subgrupo de pacientes com sintomas avançados e refratários. De forma análoga, o estudo DANISH falhou em demonstrar uma diferença significativa na mortalidade a longo prazo em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica submetidos ao implante de CDI. Este cenário sugere que, na IC avançada, a morte por falência de bomba competitiva pode suplantiar o risco de arritmias letais, tornando necessária uma seleção de pacientes que ainda possuam reserva miocárdica suficiente para se beneficiarem da proteção contra a MSC.

12. REPARO MITRAL TRANSCATETER (TEER): PROPORCIONALIDADE E ESTRATÉGIA PONTE

A regurgitação mitral (RM) funcional é uma consequência direta da dilatação ventricular extrema, que promove a tração e o fechamento assimétrico dos folhetos

valvares. O conceito de "RM desproporcional" — quando a gravidade da regurgitação excede o que seria esperado apenas pela dilatação da câmara — é fundamental para identificar pacientes que respondem ao reparo transcatereter borda a borda (TEER) via MitraClip.

No estudo COAPT, pacientes com RM desproporcional submetidos ao TEER apresentaram uma redução dramática no risco de morte por todas as causas e nas taxas de internação por IC. Mais recentemente, o uso do MitraClip expandiu-se como uma "estratégia ponte" (MitraBridge) para pacientes em lista de espera de transplante cardíaco. Dados de registros europeus indicam que cerca de dois terços desses pacientes estabilizaram clinicamente após o reparo mitral, saindo do estado de urgência para transplante ou implante de assistência ventricular.

13. SUPORTE CIRCULATORIO MECÂNICO (SCM): DA TEMPORARIEDADE À TERAPIA DEFINITIVA

O suporte circulatório mecânico representa a fronteira final da intervenção na IC avançada, atuando como substituto parcial ou total da função de bomba.

13.1 Suporte de curto prazo e estratégias de "ponte"

O SCM temporário é indicado para estabilizar pacientes em choque cardiogênico refratário. Sua aplicação segue taxonomias específicas baseadas no objetivo clínico:

- **Ponte para recuperação (BTR):** Aguarda-se a restauração da função cardíaca nativa.
- **Ponte para decisão/ponte (BTD/BTB):** Estabilização de perfis INTERMACS 1 ou 2 enquanto se define a elegibilidade para terapias duráveis.
- **Ponte para transplante (BTT) e candidatura (BTC):** Suporte urgente até que um órgão esteja disponível ou até que contraindicações orgânicas reversíveis sejam resolvidas.

O arsenal inclui dispositivos percutâneos como TandemHeart e Impella. A bomba de balão intra-aórtico (BIA), embora ainda utilizada, teve sua recomendação reduzida após o estudo IABP-SHOCK II não demonstrar redução de mortalidade no choque pós-infarto. Já a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) venoarterial oferece suporte biventricular e respiratório completo. A abordagem central da ECMO, com canulação direta na aorta ascendente ou átrio esquerdo, oferece vantagens como a decompressão ideal do ventrículo esquerdo e a preservação da perfusão cerebral, sendo uma opção robusta para pacientes críticos.

13.2 Suporte de longo prazo e o impacto do LVAD durável

O dispositivo de assistência ventricular esquerda (LVAD) durável consolidou-se como a terapia de escolha quando a GDMT máxima é insuficiente. O estudo MOMENTUM 3 revelou resultados transformadores com as bombas de fluxo

centrífugo de nova geração: a taxa de sobrevida em dois anos atingiu cerca de 80%, um patamar comparável à sobrevida precoce após o transplante cardíaco.

Dados do INTERMACS indicam uma sobrevida média superior a cinco anos para pacientes que recebem o LVAD como ponte para transplante e de mais de quatro anos para aqueles em terapia de destino (TD). Embora a qualidade de vida e a capacidade funcional melhorem drasticamente, os pacientes ainda enfrentam desafios como a dependência de baterias externas e o risco de infecções relacionadas ao cabo percutâneo (*driveline*). O LVAD deve ser considerado precocemente para evitar a disfunção multiorgânica irreversível que acompanha o declínio final da IC.

14. TRANSPLANTE CARDÍACO: REFERÊNCIA NA TERAPÊUTICA AVANÇADA

O transplante cardíaco (HTx) permanece consolidado como referência e modalidade terapêutica definitiva para pacientes que atingem o estágio de insuficiência cardíaca (IC) avançada e que não apresentam contraindicações formais ao procedimento. Os benefícios substantivos em termos de redução da mortalidade e melhoria da morbidade em populações selecionadas são sustentados por robustos estudos de coorte observacionais conduzidos ao longo de décadas.

Dados recentes da *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) e da *United Network of Organ Sharing* (UNOS) revelam que a sobrevida média para receptores adultos de transplante cardíaco atualmente ultrapassa a marca de 12 anos. Este incremento na longevidade é o reflexo direto de avanços no manejo pré-operatório, incluindo o uso de dispositivos de assistência ventricular como ponte, e de protocolos pós-operatórios mais precisos. Observa-se que o refinamento das técnicas imunossupressoras permitiu que a proporção de pacientes que sofrem episódios de rejeição aguda após o primeiro ano de transplante diminuísse para menos de 15%.

14.1 Desafios do aloenxerto e vigilância imunológica

Apesar do sucesso técnico, a gestão do aloenxerto cardíaco é permeada por desafios diagnósticos complexos. A lesão do enxerto pode manifestar-se de forma sutil ou ser confundida com outras intercorrências clínicas devido à sua sintomatologia atípica. No período imediato pós-transplante, a equipe deve monitorar rigorosamente o impacto de fatores relacionados ao doador — como a incompatibilidade de tamanho e o tempo de isquemia fria — além de intercorrências da técnica cirúrgica e a possibilidade de rejeição hiperaguda ou precoce.

A suspeita clínica de rejeição deve ser levantada perante qualquer sinal de instabilidade hemodinâmica, início súbito de arritmias ou evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular. Para a vigilância sistemática, além da biópsia endomiocárdica convencional, técnicas inovadoras como a ressonância

magnética cardíaca de alta resolução, o índice de resistência microcirculatória e a detecção de DNA livre de células derivado do doador no sangue do receptor têm-se mostrado ferramentas promissoras para identificar danos celulares precoces. A longo prazo, o clínico enfrenta o risco de vasculopatia do aloenxerto cardíaco (CAV), infecções oportunistas secundárias à imunossupressão crônica e o surgimento de neoplasias, exigindo uma seleção de pacientes extremamente criteriosa e um acompanhamento vitalício.

14.2 Critérios de seleção: indicações e contraindicações

A determinação da elegibilidade para o transplante é um processo exaustivo que pesa a gravidade biológica frente à probabilidade de sucesso pós-operatório. As principais diretrizes definem as indicações e contraindicações que orientam o *Heart Team*:

Indicações formais:

- IC sistólica com comprometimento funcional grave ou sintomas refratários à terapia médica máxima e aos dispositivos.
- Classe funcional III-IV da NYHA persistente.
- Parâmetros objetivos no TCPE: VO₂ pico ≤ 12–14 mL/kg/min ou < 50% do valor previsto.
- Quadros de choque cardiogênico refratário (ex: infarto agudo, miocardite fulminante).
- Angina intratável em pacientes com doença isquêmica sem opção de revascularização.
- Arritmias ventriculares malignas recorrentes e refratárias.
- Cardiomiopatias restritivas, hipertróficas ou infiltrativas sintomáticas severas.

Contraindicações e barreiras:

- Idade superior a 70 anos (contraindicação relativa dependente de fragilidade e comorbidades).
- Malignidade ativa (contraindicação absoluta; casos em remissão podem ser reavaliados).
- Hipertensão pulmonar fixa com resistência vascular pulmonar > 3 unidades Wood após testes de vasorreatividade.
- Diabetes mellitus com dano severo a órgãos-alvo ou descontrole glicêmico crônico.
- Disfunção renal irreversível (considerar transplante combinado coração-rim).

- Doença arterial periférica ou cerebrovascular clinicamente severa que limite a reabilitação.
- Infecção ativa severa ou abuso de substâncias (álcool e drogas).
- Fatores psicossociais: falta de apoio de cuidadores, demência avançada ou histórico de não adesão terapêutica.

15. MODELOS DE GESTÃO MULTIDISCIPLINAR E O IMPACTO DA FRAGILIDADE

A complexidade da IC avançada exige uma infraestrutura de cuidado que transcende a consulta médica isolada. Diversos ensaios clínicos corroboram que programas de gerenciamento baseados em equipes multidisciplinares reduzem hospitalizações e melhoram os desfechos clínicos. Esta equipe deve integrar obrigatoriamente cardiologistas especialistas em IC, cirurgiões cardiotorácicos, enfermeiros, farmacêuticos clínicos, fisioterapias, nutricionistas e assistentes sociais.

O manejo colaborativo é essencial para abordar a fragilidade, que é prevalente na população idosa com IC avançada. A avaliação sistemática da fragilidade fornece informações prognósticas vitais, influenciando inclusive a decisão sobre o implante de LVAD. Além disso, a reabilitação cardíaca deve ser intensificada e mantida como parte do protocolo, sendo segura e eficaz na melhoria da qualidade de vida tanto em candidatos a transplante quanto em pacientes já transplantados ou com suporte mecânico.

16. CUIDADOS PALIATIVOS: INTEGRANDO QUALIDADE DE VIDA E DIGNIDADE

A avaliação da qualidade de vida (QV) é o eixo central no manejo da IC terminal. Ferramentas validadas, como o *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* e o KCCQ, permitem ao clínico quantificar o fardo da doença na percepção do paciente. Estima-se que até um quarto dos pacientes hospitalizados com IC avançada necessitam de uma abordagem paliativa formal devido à carga sintomática insuportável e ao prognóstico limitado.

A *European Society of Cardiology* (ESC) enfatiza que os cuidados paliativos não se restringem ao fim de vida, mas incluem o alívio agressivo da congestão, suporte psicossocial para ansiedade e depressão e, em fases terminais, o uso de opiáceos ou benzodiazepínicos para o manejo da dispneia refratária. O estudo PAL-HF demonstrou de forma inequívoca que pacientes submetidos a uma abordagem paliativa multidisciplinar apresentam melhor bem-estar espiritual e QV superior em comparação aos cuidados padrão. Meta-análises confirmam que estas intervenções reduzem a frequência de hospitalizações desnecessárias e atenuam a carga sintomática. É importante que o planejamento de cuidados avançados ocorra precocemente, respeitando a autonomia e os valores do paciente antes que o declínio cognitivo ou o estado crítico impeçam decisões compartilhadas.

REFERÊNCIAS

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146–603.
2. Fang N, Jiang M, Fan Y. Ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular disease or mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;214:279–83.
3. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007;115:1563–70.
4. Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Characteristics of “Stage D” heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J*. 2008;155:339–47.
7. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al. Eighth annual INTERMACS report: special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:1080–6.
8. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: heart. *Am J Transplant* 2018;18(1):291–362.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776–803.
10. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Transplant*. 2008;27:1065–72.
11. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P and Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1505-1535.
12. Fanaroff AC, DeVore AD, Mentz RJ, Daneshmand MA and Patel CB. Patient selection for advanced heart failure therapy referral. *Crit Pathw Cardiol*. 2014;13:1-5.
13. Gentile P, Cantone R, Perna E, Ammirati E, Varrenti M, D’Angelo L et al. Haemodynamic effects of sacubitril/valsartan in advanced heart failure. *ESC Heart Fail*. 2022;9:894–904.

14. Omar M, Jensen J, Frederiksen PH, Kistorp C, Videbæk L, Poulsen MK et al. Effect of empagliflozin on hemodynamics in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76: 2740–2751.
15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
16. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR et al. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1471–1487.
17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371:993-1004.
18. Hohnloser SH. CRT-D use in heart failure: too little or too much? *European Heart Journal Supplements*. 2007;9:G9-G16.
19. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ and Investigators C. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379:2307-2318.
20. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Jr. and Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.
21. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K and Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25:1024-42.
22. Mehra MR. Guidelines for listing candidates for heart transplant: a 10-year update. *JAMA Cardiol*. 2017;2:98-99.
23. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M and Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circulation Heart Failure*. 2009;2:549-55.
24. Alahdab MT, Mansour IN, Napan S and Stamos TD. Six minute walk test predicts long-term all-cause mortality and heart failure rehospitalization in African-American patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15:130-5.
25. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier CV, Miller LW, Investigators E and Coordinators ES. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization

effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. 2005;294:1625-33.

26. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG, American Heart Association Council on Clinical C, Council on C, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R and Mission L. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e232-e268.

27. Hernandez GA, Lemor A, Blumer V, Rueda CA, Zalawadiya S, Stevenson LW and Lindenfeld J. Trends in Utilization and Outcomes of Pulmonary Artery Catheterization in Heart Failure With and Without Cardiogenic Shock. *Journal of Cardiac Failure*. 2019.

28. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, Fujii K, Takano T and investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes R. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *International Journal of Cardiology*. 2014;172:165-72.

29. Cooper LB, Mentz RJ, Stevens SR, Felker GM, Lombardi C, Metra M, Stevenson LW, O'Connor CM, Milano CA, Patel CB and Rogers JG. Hemodynamic Predictors of Heart Failure Morbidity and Mortality: Fluid or Flow? *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22:182-9.

30. Abraham WT, Adamson PB, Hasan A, Bourge RC, Pamboukian SV, Aaron MF and Raval NY. Safety and accuracy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2011;161:558-66.

31. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS and Group CTS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-66.

32. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G and Lablanche JM. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32:948-54.

33. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F and Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:183-8.

34. Lampert BC and Teuteberg JJ. Right ventricular failure after left ventricular assist devices. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34:1123-30.

35. Chen JM, Levin HR, Michler RE, Prusmack CJ, Rose EA and Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the

effect of reversibility on perioperative mortality. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997;114:627-34.

36. Moayedifar R, Zuckermann A, Aliabadi-Zuckermann A, Riebandt J, Angleitner P, Dimitrov K, Schloeglhofer T, Rajek A, Laufer G and Zimpfer D. Long-term heart transplant outcomes after lowering fixed pulmonary hypertension using left ventricular assist devices. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: official journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;54:1116-1121.

37. Youn JC, Kim D, Cho JY, et al.; Committee of Clinical Practice Guidelines, Korean Society of Heart Failure. Korean Society of Heart Failure guidelines for the management of heart failure: treatment. *Int J Heart Fail*. 2023;5:66-81.

38. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019;40:3626-3644.

39. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al.; Collaborators. Epinephrine Versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:173-182.

40. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-789.

41. Mathew R, Di Santo P, Jung RG, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2021;385:516-525.

42. Mathew R, Visintini SM, Ramirez FD, et al. Efficacy of milrinone and dobutamine in low cardiac output states: systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med*. 2019;42:E26-E32.

43. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:304-311.

44. Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: an updated meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;202:138-143.

45. Silvetti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure patients: a meta-analysis of randomized trials. *ESC Heart Fail*. 2017;4:595-604.

46. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. *J Card Fail*. 2003;9:180-187.

47. Sawamura A, Kajiura H, Sumi T, et al. Clinical impact of worsening renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure. *Int J Heart Fail*. 2021;3:128-137.

48. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:137-155.

49. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797-805.
50. Repasos E, Kaldara E, Ntalianis A, et al. Intermittent renal replacement therapy for end stage drug refractory heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;183:24-26.
51. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-2450.
52. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*. 2007;115:204-212.
53. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Presence of extensive LV remodeling limits the benefits of CRT in patients with intraventricular dyssynchrony. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:1067-1076.
54. Herweg B, Welter-Frost A, Vijayaraman P. The evolution of cardiac resynchronization therapy and an introduction to conduction system pacing: a conceptual review. *Europace*. 2021;23:496-510.
55. Fu Y, Liu P, Jin L, et al. Left bundle branch area pacing: a promising modality for cardiac resynchronization therapy. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:901046.
56. Huang W, Zhou X, Ellenbogen KA. Pursue physiological pacing therapy: a better understanding of left bundle branch pacing and left ventricular septal myocardial pacing. *Heart Rhythm* 2021;18:1290-1291.
57. Curila K, Jurak P, Jastrzebski M, et al. Left bundle branch pacing compared to left ventricular septal myocardial pacing increases interventricular dyssynchrony but accelerates left ventricular lateral wall depolarization. *Heart Rhythm*. 2021;18:1281-1289.
58. Jastrzębski M, Moskal P, Huybrechts W, et al. Left bundle branch-optimized cardiac resynchronization therapy (LOT-CRT): Results from an international LBBAP collaborative study group. *Heart Rhythm*. 2022;19:13-21.
59. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-883.
60. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237.
61. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.; DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221-1230.

62. Packer M, Grayburn PA. New evidence supporting a novel conceptual framework for distinguishing proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation. *JAMA Cardiol.* 2020;5:469-475.
63. Gaasch WH, Meyer TE. Secondary mitral regurgitation (part 1): volumetric quantification and analysis. *Heart.* 2018;104:634-638.
64. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al.; CTSN. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2016;374:1932-1941.
65. Bartko PE, Heitzinger G, Arfsten H, et al. Disproportionate functional mitral regurgitation: advancing a conceptual framework to clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:2088-2090.
66. Ningyan W, Keong YK. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair for functional mitral regurgitation. *Int J Heart Fail.* 2022;4:55-74.
67. Godino C, Munafo A, Scotti A, et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:1353-1362.
68. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:688-696.
69. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, et al. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:92-102.
70. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counter pulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J.* 2009;30:2102-2108.
71. Alba AC, Rao V, Ivanov J, Ross HJ, Delgado DH. Usefulness of the INTERMACS scale to predict outcomes after mechanical assist device implantation. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:827-833.
72. Lima B, Kale P, Gonzalez-Stawinski GV, Kuiper JJ, Carey S, Hall SA. Effectiveness and safety of the impella 5.0 as a bridge to cardiac transplantation or durable left ventricular assist device. *Am J Cardiol.* 2016;117:1622-1628.
73. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:117-126.
74. Barge-Caballero E, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, et al. Clinical outcomes of temporary mechanical circulatory support as a direct bridge to heart transplantation: a nationwide Spanish registry. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:178-186.
75. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al.; Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2013;382:1638-1645.

76. Sandhu A, McCoy LA, Negi SI, et al. Use of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2015;132:1243-1251.
77. Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, et al. Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2011;57:169-176.
78. Koeckert MS, Jorde UP, Naka Y, Moses JW, Takayama H. Impella LP 2.5 for left ventricular unloading during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Card Surg*. 2011;26:666-668.
79. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoff D, Kociol RD. Venous arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004905.
80. Biscotti M, Bacchetta M. The sport model: extracorporeal membrane oxygenation using the subclavian artery. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1487-1489.
81. Chicotka S, Rosenzweig EB, Brodie D, Bacchetta M. The Central Sport Model: extracorporeal membrane oxygenation using the innominate artery for smaller patients as bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2017;63:e39-e44.
82. Rao P, Alouidor B, Smith R, Khalpey Z. Ambulatory central VA-ECMO with biventricular decompression for acute cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:1002-1004.
83. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al.; MOMENTUM 3 Investigators. A fully magnetically levitated left ventricular assist device final report. *N Engl J Med*. 2019;380:1618-1627.
84. Molina EJ, Shah P, Kiernan MS, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2020 annual report. *Ann Thorac Surg*. 2021;111:778-792.
85. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al.; HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-2251.
86. Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, et al. Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:451-460.
87. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:1056-1066.
88. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, et al.; ROADMAP Study Investigators. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. *JACC Heart Fail*. 2017;5:518-527.
89. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145:e876-e894.

90. Hayward C. Cardiac allograft injuries: a review of approaches to a common dilemma, with emphasis on emerging techniques. *Int J Heart Fail*. 2022;4:123-135.

91. Lee JM, Choi KH, Choi JO, et al. Coronary microcirculatory dysfunction and acute cellular rejection after heart transplantation. *Circulation*. 2021;144:1459-1472.

92. Kittleson MM, Patel JK, Kobashigawa JA. Cardiac transplantation. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, eds. *Hurst's The Heart*, 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2017.

93. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Fang JC. Team-based care for advanced heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11:467-477.

94. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2112-2119.

95. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough P, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS. Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J*. 2005;150:707-715.

96. Campbell RT, Petrie MC, Jackson CE, Jhund PS, Wright A, Gardner RS et al. Which patients with heart failure should receive specialist palliative care? *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1338-1347.

97. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N, et al. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2327-2339.

98. Arestedt K, Brannstrom M, Evangelista LS, Stromberg A, Alvariza A. Palliative key aspects are of importance for symptom relief during the last week of life in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021;8:2202-2209.

99. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, et al. Palliative Care in Heart Failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:331-341.

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

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