

CAPÍTULO 33

ARTIGO DE REVISÃO

MODULAÇÃO NEURO-HORMONAL E TERAPIAS AVANÇADAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Autor Principal**Gabriel Mendes Horevicht Laporte Mascarenhas****Coautores**

André Maia de Oliveira

Nathalia Rebouças Pereira

Clara Maria Neira Sacaski

Flaviane Milhomens Leite

Juliana Baldo Nogueira

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida como uma síndrome clínica multissistêmica e debilitante, caracterizada fundamentalmente por uma tríade diagnóstica que engloba sintomas típicos, sinais clínicos detectáveis ao exame físico e evidências objetivas de disfunção cardíaca estrutural ou funcional. A taxonomia atual desta síndrome segmenta os pacientes em subtipos distintos, utilizando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) como o principal aspecto para a tomada de decisão clínica e terapêutica. Quando a FEVE apresenta valores inferiores a 40%, a condição é tecnicamente denominada insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), um fenótipo marcado por uma falência proeminente da capacidade contrátil do miocárdio. Fisiopatologicamente, a ICFEr é definida por uma superativação persistente e deletéria de eixos neuro-hormonais críticos, com destaque para o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Embora essa ativação surja inicialmente como uma resposta adaptativa e necessária para manter a pressão de perfusão sistêmica frente à queda do débito cardíaco, ela evolui rapidamente para um estado desadaptativo. Este desequilíbrio resulta em uma retenção patológica de sódio e água, desencadeando uma cascata de consequências hemodinâmicas adversas, aumento das tensões de parede e processos fibróticos que perpetuam a remodelação ventricular mal-adaptativa. O manejo clínico da ICFEr sofreu transformações profundas nas últimas décadas. Se antes o foco consistia quase exclusivamente no uso de diuréticos para o alívio sintomático da congestão, hoje as evidências de grandes ensaios clínicos consolidaram a importância do antagonismo farmacológico desses eixos neuro-hormonais para a redução efetiva da morbidade e da mortalidade. Mais recentemente, a inclusão de agentes inovadores que atuam em vias complementares — como os inibidores do receptor de angiotensina-nepirilina (ARNI) e os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) — abriu novas fronteiras terapêuticas, permitindo resultados clínicos significativamente superiores na preservação da vida e na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; Cardiomiopatias; Disfunção ventricular esquerda; Terapêutica farmacológica.

1. INTRODUÇÃO E CONTEXTO HISTÓRICO: A EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE ICFe_r

A insuficiência cardíaca (IC) se configura como o estágio final de diversas doenças cardiovasculares, se desenvolvendo quando o coração perde sua integridade funcional e se torna incapaz de encher adequadamente suas câmaras ou de ejetar um volume sanguíneo suficiente para suprir as demandas metabólicas e nutricionais dos tecidos periféricos. Este estado de falência não é uma doença isolada, mas o resultado de distúrbios cardíacos estruturais (como a hipertrofia ventricular ou dilatação) ou funcionais (como arritmias ou disfunção valvar) que prejudicam a dinâmica circulatória sistêmica.

A etiologia da IC é marcadamente heterogênea e pode ser classificada em quatro grandes domínios: anomalias estruturais do miocárdio; causas fisiológicas, que englobam desequilíbrios nos mecanismos bioquímicos e humorais; influências de causas extrínsecas ao coração; e, crescentemente reconhecidas, as causas genéticas que predispõem à fragilidade celular. No cenário global, a causa primária mais prevalente para o desenvolvimento da IC é a doença cardíaca isquêmica (DCI), frequentemente manifestada como consequência de uma doença arterial coronariana (DAC) de longa data ou eventos agudos de infarto, seguida pelas cardiomiopatias não isquêmicas, que abrangem desde doenças valvulares até problemas tóxicos e inflamatórios.

Para fins de padronização clínica, a IC é categorizada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Atualmente, a literatura médica reconhece três categorias principais: a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFe_r), definida por uma FEVE < 40%; a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFe_p), onde a FEVE é > 50%; e a zona de transição, denominada insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFe_l), situada no intervalo de 40% a 50%. A ICFe_r, especificamente, reflete um comprometimento severo da contratilidade ventricular, sendo frequentemente subdividida em disfunção moderada (FEVE entre 30% e 40%) e disfunção grave (FEVE inferior a 30%).

Os mecanismos celulares subjacentes a essa perda de força contrátil envolvem a morte ou perda funcional significativa de cardiomiócitos. Este fenômeno pode ocorrer de forma aguda, como se observa no infarto agudo do miocárdio ou em miocardites fulminantes, ou de forma insidiosa e crônica, decorrente de mutações genéticas ou sobrecarga de pressão/volume persistente que induz a morte celular programada (apoptose).

A progressão da doença é impulsionada por uma ativação neuroendócrina sistêmica. A queda no débito cardíaco sensibiliza os barorreceptores localizados

no seio carotídeo e no arco aórtico, desencadeando a liberação de vasopressina e a ativação vigorosa do SRAA. O resultado imediato é uma vasoconstrição periférica intensa e a retenção de fluidos, o que aumenta tanto a pré-carga (volume que chega ao coração) quanto a pós-carga (resistência contra a qual o coração ejeta o sangue). Embora esses mecanismos tentem restaurar a pressão arterial, eles impõem um estresse mecânico crônico que leva à dilatação progressiva das câmaras cardíacas e à falência irreversível da bomba miocárdica.

2. EPIDEMIOLOGIA E O IMPACTO SOCIAL DA SÍNDROME

A magnitude da ICFEr como um desafio de saúde pública é evidenciada pelos dados epidemiológicos contemporâneos. Estima-se que a insuficiência cardíaca afete cerca de 6,5 milhões de adultos apenas nos Estados Unidos, sendo que aproximadamente 50% desses casos apresentam o fenótipo de fração de ejeção reduzida. Observa-se uma prevalência maior entre o sexo masculino, acompanhada de taxas alarmantes de morbidade e mortalidade. Apesar dos avanços tecnológicos e farmacológicos das últimas décadas, a sobrevida a longo prazo permanece um desafio. Estatísticas indicam que a taxa de sobrevida em 5 anos após uma internação por descompensação cardíaca é de apenas 25%.

2.1 Dinâmica global de incidência e prevalência

A prevalência da IC nos Estados Unidos demonstrou um crescimento expressivo, saltando de 5,7 milhões de indivíduos (dados de 2009-2012) para 6,5 milhões no período subsequente (2011-2014). Entre as internações iniciais, a ICFEr representa 53% dos casos, com uma incidência desproporcionalmente elevada entre homens negros, o que sugere a influência de determinantes genéticos e socioeconômicos na progressão da doença.

Na Europa, os dados da *European Society of Cardiology* (ESC) apontavam, em 2008, uma carga de pelo menos 15 milhões de pessoas afetadas nos 51 países membros, com uma prevalência geral na população de 2% a 3%. Este número apresenta uma correlação direta com o envelhecimento populacional, atingindo cifras de 10% a 20% na faixa etária entre 70 e 80 anos. Na Ásia, a realidade é igualmente preocupante, com a China reportando 4,5 milhões de casos em 2014, enquanto a Índia estima uma prevalência entre 1,3 e 4,6 milhões de indivíduos, com uma incidência anual que pode chegar a 1,8 milhão de novos diagnósticos.

No Japão, a IC é estritamente relacionada à idade, com mais de um terço dos pacientes possuindo 75 anos ou mais. Em contrapartida, a África Subsaariana apresenta um perfil demográfico distinto: a idade média dos pacientes com IC é de apenas 52 anos — cerca de duas décadas mais jovem do que nos países desenvolvidos —, mas os resultados clínicos são significativamente mais desfavoráveis, refletindo o impacto de doenças infecciosas, valvulopatias não tratadas e acesso limitado ao suporte médico avançado.

Um paradoxo interessante na epidemiologia da IC é que, embora a prevalência global continue a subir devido ao envelhecimento da população e ao aumento de comorbidades como obesidade e diabetes, a incidência (o surgimento de novos casos por ano) tem mostrado tendências estáveis ou até decrescentes em algumas regiões. Este aumento na prevalência deve-se, em grande parte, à melhoria da sobrevida após infartos agudos do miocárdio e ao manejo mais eficaz das valvulopatias, permitindo que os pacientes sobrevivam a eventos agudos, mas vivam cronicamente com a disfunção ventricular. O risco de desenvolver IC ao longo da vida para indivíduos acima de 40 anos é de aproximadamente 20%, o que reforça a necessidade urgente de estratégias de prevenção primária.

2.2 O ciclo das hospitalizações e a sobrecarga do sistema de saúde

A hospitalização por IC é um marcador de mau prognóstico e uma fonte de altos custos para os sistemas de saúde. Aproximadamente 25% dos pacientes que recebem alta após uma descompensação cardíaca são reinternados em um intervalo de 30 dias, e quase metade (50%) retorna ao hospital em 6 meses. A mortalidade pós-alta também é severa, com 25% a 30% dos pacientes evoluindo para o óbito dentro de um ano.

Embora tenha havido uma melhoria gradual na sobrevida desde o final da década de 1990, os números absolutos ainda são insatisfatórios: a sobrevida média é de 50% em 5 anos e cai para apenas 10% após 10 anos. Este cenário é particularmente crítico em regiões de baixa e média renda na África, América do Sul e Ásia-Pacífico, onde a transição epidemiológica está trazendo um fardo crescente de doenças crônicas como hipertensão e diabetes para sistemas de saúde muitas vezes despreparados para o manejo de longo prazo.

2.3 Diferenciação de fatores de risco: ICFEr versus ICFEp

A ciência epidemiológica permitiu identificar que, embora compartilhem sintomas, a ICFEr e a ICFEp possuem perfis de risco distintos. Enquanto mulheres idosas com histórico de hipertensão e fibrilação atrial são o fenótipo clássico da ICFEp, o sexo masculino, a presença de infarto prévio, bloqueios de ramo, tabagismo e hipertrofia ventricular esquerda são fatores de risco significativamente mais associados ao desenvolvimento da ICFEr. Adicionalmente, a obesidade, a aterosclerose e a síndrome metabólica atuam como catalisadores universais para ambos os subtipos de falência miocárdica.

3. ETIOLOGIA E GATILHOS DE DESCOMPENSAÇÃO CLÍNICA

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) não é uma patologia isolada, mas o desfecho comum de uma lesão miocárdica inicial ou de um estado patológico crônico que compromete a capacidade mecânica de contração ventricular. A natureza dessas agressões é marcadamente heterogênea, podendo originar-se de problemas puramente cardiovasculares ou de distúrbios sistêmicos que, secundariamente, induzem anormalidades na estrutura e função do coração.

A doença arterial coronariana (DAC) consolidou-se como a principal causa primária, sendo responsável por aproximadamente dois terços de todos os casos de ICFeR diagnosticados na prática clínica contemporânea. Dentro do perfil de risco cardiovascular, a hipertensão arterial sistêmica destaca-se como o fator de risco atribuível mais crítico para o desenvolvimento da falência sistólica. Além do substrato isquêmico, a etiologia cardiovascular da ICFeR abrange um espectro que inclui as cardiomiopatias (dilatada, restritiva ou hipertrófica em fase de dilatação), o infarto do miocárdio (IM), processos inflamatórios como a miocardite, doenças valvulares degenerativas ou reumáticas e infecções que afetam o tecido cardíaco.

3.1 Influências extracardíacas e dinâmica do problema miocárdico

O coração também pode ser vítima de processos sistêmicos extrínsecos. As causas extracardíacas de ICFeR incluem distúrbios endócrinos (como disfunções tireoidianas graves), doenças infiltrativas ou autoimunes (como a sarcoidose e o lúpus eritematoso sistêmico), além de agressões químicas decorrentes do consumo abusivo de álcool e drogas ilícitas. Recentemente, a cardiotoxicidade induzida por agentes quimioterápicos, notadamente as antraciclina utilizadas no tratamento oncológico, emergiu como um fator etiológico relevante e crescente.

O curso clínico da doença é determinado pela cronologia do evento desencadeante. O comprometimento ventricular pode manifestar-se de forma aguda e dramática, como ocorre em miocardites virais fulminantes ou infartos agudos do miocárdio de grande extensão. Por outro lado, muitas etiologias apresentam um início silencioso, onde a perda da função sistólica ocorre de maneira silenciosa ao longo de semanas, meses ou anos — padrão observado em cardiomiopatias genéticas ou tóxicas.

Estes eventos de evolução lenta podem ser classificados em mecanismos que prejudicam diretamente a contratilidade (como anomalias valvares ou álcool) e aqueles que impõem uma sobrecarga crônica de pressão e aumento da pós-carga. Nestes casos, o músculo cardíaco é forçado a contrair-se contra uma resistência vascular excessiva — comum na estenose aórtica grave ou na hipertensão não controlada —, resultando em uma falência miocárdica secundária à exaustão dos mecanismos de adaptação.

3.2 Fatores precipitantes de hospitalização

Em pacientes já diagnosticados com ICFeR e que se encontram em estado de estabilidade clínica aparente, a descompensação aguda e a consequente necessidade de hospitalização são frequentemente deflagradas por fatores precipitantes evitáveis ou tratáveis. Arritmias cardíacas (como a fibrilação atrial), novos episódios de isquemia miocárdica, infecções sistêmicas, a não adesão ao regime farmacológico e excessos dietéticos — especificamente a ingestão exagerada de sódio e líquidos — são os gatilhos mais comuns. Além disso, a revisão criteriosa da lista de medicamentos do paciente é essencial, uma vez que diversas substâncias de uso comum podem agravar a função ventricular e precipitar falência circulatória.

4. FISIOPATOLOGIA MOLECULAR, CELULAR E METABÓLICA

A transição entre o problema inicial e a progressão para a ICFEr estabelecida é mediada por uma rede complexa de alterações biológicas. Nos ambientes genético e molecular, o miocárdio falido exibe transformações estruturais deletérias, como a depleção de sarcômeros e a deposição anômala de glicogênio intracelular. Observam-se alterações patológicas profundas nas proteínas contráteis, regulatórias e do citoesqueleto, resultando em disfunção miofibrilar mediada por processos de desfosforilação e mudanças na expressão gênica das proteínas do complexo de miosina.

4.1 Desregulação eletrofisiológica e do cálcio

No ambiente celular, a ICFEr é marcada por um prolongamento dos potenciais de ação, fenômeno decorrente de anormalidades estruturais e funcionais nos canais de sódio e potássio da membrana do miócito, o que predispõe o paciente ao desenvolvimento de arritmias potencialmente letais. Adicionalmente, ocorre uma alteração severa na cinética do cálcio intracelular. A regulação deficiente deste íon — essencial para o acoplamento excitação-contração — compromete diretamente a força e a velocidade da contração miocárdica, reduzindo a eficiência do bombeamento sanguíneo.

4.2 O desvio metabólico e a remodelação patológica

O metabolismo energético do coração também sofre uma reprogramação desadaptativa. O miocárdio falido torna-se excessivamente dependente da oxidação da glicose, em detrimento dos ácidos graxos, apresentando uma redução na fosforilação oxidativa e disfunção mitocondrial crônica. Uma área de intenso interesse científico reside no miocárdio "atordoado" ou em "hibernação", onde a correção do fluxo sanguíneo ou do metabolismo pode interromper e até reverter a remodelação celular patológica.

A propagação da insuficiência cardíaca é alimentada por respostas biológicas alteradas ao estresse, incluindo a ativação de vias de morte celular programada (apoptose) e falhas nos mecanismos de autofagia (limpeza celular). Embora o momento exato em que essas alterações ocorrem seja difícil de precisar, está consolidado que, uma vez que os mecanismos compensatórios iniciais se tornam mal adaptativos, o processo de remodelação cardíaca assume um caráter autossustentado, levando à progressão inexorável para a ICFEr terminal.

4.3 MECANISMOS COMPENSATÓRIOS: DO AJUSTE À DESADAPTAÇÃO

Para compreender a ICFEr, é necessário analisar o equilíbrio entre o débito cardíaco e as necessidades sistêmicas. O débito cardíaco é o produto do volume sistólico (sangue ejetado por batimento) pela frequência cardíaca. O mecanismo de Frank-Starling atua como o primeiro nível de defesa: uma redução na contratilidade leva ao esvaziamento incompleto do ventrículo e ao acúmulo de sangue no final da diástole. Este aumento no volume diastólico final promove o estiramento das fibras

miocárdicas, o que, em indivíduos saudáveis, amplia a força da contração subsequente para tentar esvaziar o ventrículo dilatado.

Porém, na ICFeR, esse mecanismo falha. A redução drástica da reserva cardiovascular — a diferença entre o fluxo de repouso e a capacidade máxima de bomba — impede que o coração compense a queda do volume sistólico. O aumento crônico da pressão diastólica final é transmitido retrogradamente para o átrio esquerdo e para as veias pulmonares, resultando em congestão venosa, edema pulmonar e a manifestação clínica de dispneia.

A queda sustentada do débito cardíaco dispara a ativação dos sistemas neuro-hormonais, especificamente o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), visando manter a perfusão dos órgãos vitais. Embora vital em fases agudas, a hiperativação crônica desses sistemas é profundamente mal adaptativa. A atividade simpática prolongada induz a regulação negativa dos receptores β -adrenérgicos, tornando o coração menos sensível às catecolaminas e reduzindo ainda mais a contratilidade, além de predispor o paciente a taquicardias deletérias e morte súbita cardíaca. Paralelamente, os níveis elevados de angiotensina II e aldosterona promovem hipertrofia de miócitos e fibrose intersticial massiva, pilares do remodelamento ventricular patológico.

Como contrapartida regulatória, o organismo eleva a produção de peptídeos natriuréticos (BNP), bradicinina e prostaglandinas para tentar promover natriurese e vasodilatação. Entretanto, conforme a IC progride, a eficácia desses fatores contrarreguladores diminui devido à redução da resposta dos órgãos-alvo e à predominância esmagadora dos eixos neuro-hormonais vasoconstritores.

5. REMODELAGEM CARDÍACA: O CONTINUUM DA PROGRESSÃO MIOCÁRDICA

A remodelagem cardíaca é definida como um conjunto de alterações genômicas, moleculares, celulares e estruturais do miocárdio, que ocorrem como resposta direta a variações hemodinâmicas, agressões miocárdicas ou hiperativação neuro-hormonal sustentada. Embora esse processo se inicie como uma tentativa adaptativa do organismo de manter o débito cardíaco frente a um problema, a persistência dos estímulos patológicos transforma essa adaptação na base de progressão para a ICFeR estabelecida.

Fisiopatologicamente, a hipertrofia miocárdica se desenvolve em pacientes com ICFeR como uma resposta compensatória ao aumento sustentado do estresse de parede. Esse estresse pode ser fruto tanto da dilatação ventricular excessiva (conforme a Lei de Laplace) quanto de uma pós-carga proibitiva. O coração se hipertrofia na tentativa de manter a rigidez mecânica e lidar com a elevação da pressão diastólica final ventricular. Porém, esse aumento pressórico é transmitido para o átrio esquerdo e para as veias pulmonares, resultando inevitavelmente em congestão venosa pulmonar e dispneia clínica.

Além da hipertrofia, a arquitetura miocárdica é profundamente alterada por processos de fibrose intersticial, necrose celular e inflamação crônica. A fibrose, especificamente, reduz a complacência ventricular e cria um substrato arritmogênico perigoso. A identificação precoce e a intervenção farmacológica sobre esses processos de remodelagem constituem hoje os principais alvos terapêuticos para interromper a progressão da doença e prevenir o declínio funcional irreversível.

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ESTRUTURA DIAGNÓSTICA

A apresentação clínica da ICFEr é multifacetada e exige uma integração apurada entre os sintomas relatados e os sinais detectáveis. É importante notar que nenhum sintoma isolado possui sensibilidade ou especificidade absoluta para o diagnóstico da síndrome, o que torna a avaliação clínica um exercício de correlação diagnóstica.

6.1 A fenomenologia dos sintomas e a classificação funcional NYHA

Os sintomas típicos da ICFEr são decorrentes da falência de bomba e da congestão hídrica. A dispneia (falta de ar), a ortopneia (necessidade de elevação da cabeceira para respirar) e a dispneia paroxística noturna são manifestações diretas do edema intersticial pulmonar. A fadiga e a intolerância ao esforço refletem o baixo débito cardíaco e a incapacidade de perfusão muscular adequada durante a atividade. Sintomas de IC direita, como distensão abdominal, desconforto no hipocôndrio direito (por congestão hepática) e saciedade precoce (por edema de alças intestinais), também podem estar presentes. Um marcador clínico específico de IC avançada é a bendopneia — a dispneia desencadeada pelo ato de inclinar-se para frente (como ao calçar sapatos) —, que reflete um aumento agudo nas pressões de enchimento.

Para sistematizar a gravidade da limitação funcional, utiliza-se universalmente a classificação da *New York Heart Association* (NYHA):

- **Classe I:** Ausência de limitação na atividade física normal; os esforços habituais não causam fadiga ou dispneia excessiva.
- **Classe II:** Limitação leve; o paciente é confortável em repouso, mas atividades comuns provocam sintomas leves.
- **Classe III:** Limitação acentuada; o paciente está confortável apenas em repouso, mas qualquer atividade cotidiana, por menor que seja, desencadeia sintomas significativos.
- **Classe IV:** Incapacidade de realizar qualquer atividade sem desconforto; os sintomas de insuficiência cardíaca estão presentes mesmo em repouso absoluto.

6.2 Marcadores de congestão e desafios do exame físico

O exame físico deve focar na busca ativa por sinais de congestão sistêmica e pulmonar, bem como por evidências de baixa perfusão periférica. Sinais como a distensão venosa jugular, a presença de edema de membros inferiores, estertores crepitantes nas bases pulmonares e o achado de uma terceira bulha cardíaca (galope S3) são preditores robustos de risco cardiovascular aumentado, independentemente dos níveis de peptídeos natriuréticos.

No entanto, a ausência desses sinais não exclui o diagnóstico. Em pacientes com ICFe crônica, ocorre uma regulação positiva compensatória na drenagem linfática pulmonar, o que pode mascarar a presença de estertores ou edema mesmo quando as pressões capilares pulmonares estão perigosamente elevadas.

7. RADIOLOGIA E ELETROCARDIOGRAFIA

Diante da suspeita clínica de ICFe, a investigação deve ser prontamente suplementada por exames diagnósticos de primeira linha para validar a hipótese e estratificar a gravidade.

7.1 O papel da radiografia de tórax e suas limitações

A radiografia de tórax permanece como uma ferramenta de triagem vital, especialmente no cenário de urgência. Sinais de congestão venocapilar apresentam uma sensibilidade de 81% no diagnóstico da IC aguda. A cardiomegalia (aumento da silhueta cardíaca) possui uma sensibilidade variável (64 a 79%), enquanto achados como o manguito peribronquico, as linhas B de Kerley, o edema alveolar e o derrame pleural bilateral possuem uma especificidade superior a 95% para a insuficiência cardíaca.

No entanto, o clínico deve estar ciente de que cerca de 20% dos pacientes com IC aguda podem apresentar uma radiografia de tórax sem sinais de congestão. Mesmo em casos de IC avançada com pressões capilares elevadas, a ausência de evidência radiográfica pode chegar a 27%, o que reforça que a radiologia deve ser interpretada sempre em conjunto com a clínica e o ecocardiograma.

7.2 Ecocardiografia e validação da FEVE

A ecocardiografia transtorácica é o exame definitivo e obrigatório para confirmar o diagnóstico de ICFe. É através desta ferramenta que se identifica a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e se quantifica a fração de ejeção (FEVE \leq 40%). Além da fração de ejeção, o ecocardiograma permite avaliar o tamanho das câmaras, a função valvar e a presença de alterações na contratilidade segmentar, pistas fundamentais para a determinação da etiologia subjacente.

8. BIOMARCADORES E A FENOTIPAGEM BIOQUÍMICA DA FALÊNCIA MIOCÁRDICA

No arsenal diagnóstico da insuficiência cardíaca (IC), a utilização de biomarcadores bioquímicos transitou de uma ferramenta auxiliar para base obrigatória na prática clínica. Os peptídeos natriuréticos — especificamente o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o seu precursor, o N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) — constituem os indicadores biológicos de maior relevância e aplicabilidade na ICFeR. A sua secreção é desencadeada primordialmente pelo estiramento das fibras miocárdicas em resposta ao aumento da tensão de parede e à sobrecarga volêmica.

As diretrizes internacionais recomendam formalmente a dosagem destes peptídeos para consolidar o diagnóstico de IC em cenários de dúvida clínica, dada a sua elevada sensibilidade e valor preditivo negativo. Para além do diagnóstico, o BNP e o NT-proBNP desempenham funções críticas na avaliação da gravidade hemodinâmica do paciente, na monitorização da resposta terapêutica e na estratificação de risco a longo prazo. Níveis persistentemente elevados destes marcadores, apesar da otimização farmacológica, sinalizam um prognóstico reservado e a necessidade de considerar intervenções mais agressivas.

9. INVESTIGAÇÃO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA E ETIOLOGIAS ESPECÍFICAS

Considerando que a cardiopatia isquêmica é a origem de quase metade dos casos de ICFeR, a investigação sistemática da doença arterial coronariana (DAC) é importante em todos os doentes com um novo diagnóstico de disfunção sistólica. No entanto, esta abordagem deve ser equilibrada com o perfil individual do paciente. Fatores como idade muito avançada, presença de comorbidades terminais ou a recusa expressa do paciente em se submeter a procedimentos invasivos de revascularização devem ser ponderados antes da indicação de exames cineangiocoronariográficos.

9.1 Padrões de imagem e avaliação invasiva

A angiografia coronária permanece como referência para a identificação e caracterização de obstruções nas artérias coronárias epicárdicas. Em pacientes com baixa probabilidade pré-teste de aterosclerose, a angiotomografia coronária surge como uma alternativa não invasiva de elevada acuidade. Por outro lado, os testes de estresse funcional (como a cintilografia ou ecocardiografia de estresse) apresentam limitações na ICFeR devido a uma menor sensibilidade e especificidade neste subgrupo.

Quando a apresentação clínica sugere etiologias menos frequentes, a investigação deve ser expandida através de técnicas de imagem avançadas. A ressonância magnética cardíaca (RMC) com realce tardio de gadolínio é importante para diferenciar padrões de fibrose isquêmica de não isquêmica, auxiliando no diagnóstico de miocardites. Adicionalmente, ferramentas como a tomografia por

emissão de positrões (PET) ou a cintilografia com pirofosfato são instrumentos necessários para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca ou amiloidose, respectivamente, cujos tratamentos divergem do protocolo padrão da ICFeR. Uma vez estabelecido o diagnóstico e a etiologia, a educação contínua do paciente e dos seus cuidadores garante a adesão terapêutica e o reconhecimento precoce de sinais de descompensação.

10. A REVOLUÇÃO NA TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA ICFeR

Embora a base do tratamento da IC tenha sido, por décadas, o bloqueio do sistema renina-angiotensina e do sistema simpático, a medicina atual introduziu novos agentes que alteraram radicalmente a trajetória da doença. Segundo as diretrizes de 2022 da AHA/ACC/HFSA, o tratamento padrão para a ICFeR deve agora ser construído sobre quatro pilares fundamentais, visando atuar em diferentes vias da fisiopatologia miocárdica.

10.1 Inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI)

O sacubitril/valsartana representa uma das inovações mais disruptivas na cardiologia moderna. O fármaco combina um bloqueador dos receptores da angiotensina (valsartana) com um inibidor da neprilisina (sacubitril) em uma proporção equimolar. Ao inibir a neprilisina, o medicamento impede a degradação dos peptídeos natriuréticos endógenos, potenciando os seus efeitos benéficos de vasodilatação, natriurese e antifibrose. Simultaneamente, o componente valsartana bloqueia os efeitos deletérios da angiotensina II, abordando de forma sinérgica dois mecanismos centrais da falência cardíaca.

As evidências do estudo PARADIGM-HF consolidaram o ARNI como terapia de primeira linha, demonstrando uma redução de 20% no risco relativo de morte cardiovascular e hospitalização por IC em comparação com o enalapril. O uso de ARNIs, por sua vez, foi associado a uma redução de 22% no risco de morte súbita, efeito que se estende inclusive a pacientes portadores de desfibriladores implantáveis (CDI), onde se observou uma diminuição de 50% nos eventos letais. Além do benefício na mortalidade, os ARNIs demonstraram superioridade na preservação da função renal (com metade das taxas de descontinuação por insuficiência renal em comparação com o enalapril) e na melhoria substantiva da qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes.

10.2 Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2)

Originalmente desenvolvidos como agentes antidiabéticos, os inibidores da SGLT2 (como a dapagliflozina e a empagliflozina) emergiram como o "quarto pilar" essencial no tratamento da ICFeR, independentemente da presença de diabetes tipo 2. Estes medicamentos atuam nos túbulos contornados proximais do rim, onde o SGLT2 é responsável pela reabsorção de cerca de 90% da glicose filtrada.

A inibição deste transportador induz uma natriurese e glicosúria precoces, promovendo a contração do volume plasmático, a redução da pressão arterial e a diminuição dos níveis de sódio tecidual sem a ativação compensatória do sistema nervoso simpático. Ensaio clínico de grande escala demonstraram que os iSGLT2 reduzem significativamente as hospitalizações por IC e a mortalidade cardiovascular, apresentando benefícios clínicos observáveis em escalas de dias e semanas após o início da terapia. Adicionalmente, as suas propriedades de proteção renal e a redução do risco de hipercalemia tornam estes agentes parceiros ideais para o uso concomitante com inibidores do SRAA, fortalecendo a estabilidade hemodinâmica do paciente.

10.3 Estimuladores solúveis da guanilato ciclase: a via do vericiguat

Além dos quatro pilares medicamentosos convencionais, a modulação da via do óxido nítrico (NO), da guanilato ciclase solúvel (sGC) e do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) emergiu como uma estratégia suplementar importante na ICFEr. O vericiguat atua como um estimulador direto da sGC, ligando-se ao seu sítio não-heme de forma independente do NO disponível. Este mecanismo é particularmente relevante em estados de insuficiência cardíaca avançada, onde o estresse oxidativo elevado degrada o NO endógeno, interrompendo a sinalização vasodilatadora e antifibrótica.

A eficácia clínica do vericiguat foi validada em dois ensaios pivotais. O estudo de fase II SOCRATES-REDUCED demonstrou que o medicamento é bem tolerado e que doses elevadas estão associadas a uma redução dose-dependente nos níveis de NT-proBNP. Posteriormente, o ensaio de fase III VICTORIA consolidou o benefício terapêutico ao demonstrar uma redução significativa no risco composto de hospitalização por IC e morte cardiovascular em pacientes que sofreram um evento de agravamento recente, preenchendo uma lacuna importante no manejo da cronicidade.

11. DISPOSITIVOS E ENGENHARIA CARDIOVASCULAR

11.1 Terapia de ressincronização cardíaca (TRC): restaurando a sincronia mecânica

A TRC constitui uma intervenção transformadora para pacientes com ICFEr que apresentam dissincronia ventricular. O procedimento envolve a estimulação simultânea ou sequencial dos ventrículos direito e esquerdo, visando otimizar o enchimento e a ejeção. O benefício máximo da TRC é observado em pacientes com ritmo sinusal, fração de ejeção $\leq 35\%$, complexo QRS largo (≥ 150 ms) e morfologia de bloqueio de ramo esquerdo (BRE).

Grandes ensaios clínicos, como o CARE-HF, demonstraram que a TRC reduz a mortalidade por todas as causas e melhora drasticamente a classe funcional da NYHA. A análise do MADIT-CRT reforçou que o estreitamento do QRS é um preditor fundamental de resposta clínica positiva e redução de eventos de hospitalização.

Porém, é importante notar que o estudo EchoCRT confirmou que a TRC não oferece benefícios — e pode ser prejudicial — em pacientes com QRS estreito (< 120 ms), mesmo que apresentem evidências ecocardiográficas de dissincronia mecânica.

11.2 Desfibrilador cardíaco implantável (CDI): prevenção da morte súbita

A morte súbita cardíaca (MSC), frequentemente desencadeada por arritmias ventriculares malignas, é uma das principais causas de óbito na ICFEr. O CDI atua detectando e revertendo episódios de taquicardia ou fibrilação ventricular. A evidência para o seu uso é robusta em cardiomiopatias isquêmicas, conforme demonstrado no estudo MADIT II, que revelou uma redução significativa na mortalidade total com o implante profilático.

Em pacientes não isquêmicos, o benefício é objeto de debate contínuo. Embora o estudo DEFINITE tenha mostrado redução na MSC, o desfecho de mortalidade geral não atingiu significância estatística inicialmente. No entanto, o ensaio SCD-HeFT forneceu dados que apoiam o uso do CDI tanto em etiologias isquêmicas quanto não isquêmicas, com reduções de mortalidade de 21% e 27%, respectivamente. O estudo DANISH, por sua vez, sugeriu que em pacientes idosos com cardiomiopatia não isquêmica o benefício pode ser menor devido a causas competitivas de morte, mas as diretrizes atuais ainda mantêm uma recomendação favorável baseada na estratificação de risco individual.

11.3 Reparo transcaterter da válvula mitral (tMVR) e monitorização hemodinâmica

A regurgitação mitral secundária à dilatação ventricular agrava o prognóstico da ICFEr. O reparo borda-a-borda via *MitraClip* surgiu como uma opção viável. O estudo COAPT revelou resultados impressionantes, com reduções substanciais na mortalidade e hospitalização em pacientes com RM grave refratária. Por outro lado, o estudo MITRA-FR não encontrou benefícios semelhantes, possivelmente devido a diferenças na definição de gravidade da regurgitação e no grau de dilatação do ventrículo esquerdo (proporcionalidade), enfatizando a necessidade de uma seleção criteriosa dos candidatos.

Complementarmente, a gestão proativa de pressões pode ser feita através de sensores sem fio, como o *CardioMEMS*. O estudo CHAMPION demonstrou que o ajuste terapêutico guiado pela pressão da artéria pulmonar reduz as hospitalizações por IC em pacientes em classe III da NYHA, permitindo intervenções precoces antes da manifestação clínica de congestão.

12. BASE DO TRATAMENTO DE COMORBILIDADES SISTÉMICAS

A ICFEr coexiste frequentemente com múltiplas comorbilidades não cardiovasculares, que complicam o regime farmacológico e prejudicam o prognóstico.

- **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2):** O tratamento de primeira linha deve priorizar a metformina e os inibidores da SGLT2. Medicamentos como a saxagliptina e as tiazolidinedionas são contraindicados por aumentarem o risco de hospitalização por IC.
- **Fibrilação atrial (FA):** Esta arritmia é um potente marcador de mau prognóstico. A anticoagulação oral é necessária para mitigar o risco tromboembólico. O estudo CASTLE-AF demonstrou que a ablação por cateter é superior à terapia médica convencional na redução de mortalidade e hospitalizações em pacientes selecionados com ICFEr.
- **Síndrome cardiorenal:** A disfunção renal na ICFEr é frequentemente mediada por hipertensão venosa renal e subperfusão arterial. A intensificação criteriosa de diuréticos de alça, em doses elevadas para superar a resistência tubular (mediada pelos transportadores OAT1/3), é muitas vezes necessária para restaurar a função renal.
- **Doença arterial coronariana (DAC):** O ensaio STICH e a sua extensão de 10 anos (STICHES) demonstraram que a revascularização cirúrgica (CABG), adicionada à terapia médica ideal, oferece um benefício de sobrevida mediano de 18 meses em pacientes com disfunção sistólica grave de origem isquêmica.

13. REABILITAÇÃO CARDÍACA E ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA

A reabilitação cardíaca baseada em exercício físico é segura e essencial. O estudo HF-ACTION provou que o treino aeróbico reduz a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações em 15%, além de melhorar significativamente a qualidade de vida e a capacidade funcional.

Quanto ao prognóstico, embora a sobrevida tenha melhorado desde a década de 1970, a taxa de mortalidade em 5 anos após a hospitalização ainda se situa em torno de 75%. A monitorização longitudinal através de biomarcadores (NT-proBNP) e escores multivariáveis é vital para identificar precocemente os pacientes que necessitam de transição para terapias avançadas, como o suporte circulatório mecânico ou o transplante cardíaco.

14. TERAPIAS AVANÇADAS E A ÉTICA DOS CUIDADOS PALIATIVOS

Para os pacientes que atingem o estágio terminal da ICFEr apesar da otimização terapêutica, o encaminhamento precoce para centros de transplante e a avaliação pela escala INTERMACS são críticos. Nos casos onde o transplante é contraindicado devido à idade ou comorbilidades, a integração de uma equipe de cuidados paliativos é fundamental para o desenvolvimento de um plano de cuidados avançados, garantindo o controle sintomático e a dignidade do paciente até o fim de sua vida.

REFERÊNCIAS

1. Schwinger RH. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11:263-76.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:e263-42.
3. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. *Congestive Heart Failure.* StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. 2022.
4. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1342-56.
5. Miric D, Barac A, Capkun V, Bakovic D. Right ventricular free wall strain in acutely decompensated heart failure patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2021;38:1747-53.
6. Kosaraju A, Goyal A, Grigorova Y, Makaryus AN. *Left Ventricular Ejection Fraction.* StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. 2022.
7. Schirone L, Forte M, Palmerio S, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3920195.
8. Mishra PK, Adameova A, Hill JA, et al. Guidelines for evaluating myocardial cell death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317:H891-922.
9. Ge Z, Li A, McNamara J, Dos Remedios C, Lal S. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. *Heart Fail Rev.* 2019;24:743-58.
10. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:30-8.
11. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, Peterson ED, Spertus JA, Heidenreich PA. Potential impact of optimal implementation of evidence-based heart failure therapies on mortality. *Am Heart J.* 2011;161:1024-30.e3.
12. Mentzer G, Hsich EM. Heart failure with reduced ejection fraction in women: epidemiology, outcomes, and treatment. *Heart Fail Clin.* 2019;15:19-27.
13. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2476-86.
14. Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics — 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e146–e603.
15. Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by

the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388–2442.

16. Weiwei C, et al. Outline of the report on cardiovascular diseases in China, 2014. *Eur Heart J Suppl*. 2016;18:F2–F11.

17. Huffman MD, Prabhakaran D. Heart failure: epidemiology and prevention in India. *Natl Med J India*. 2010;23:283–288.

18. Okamoto H, Kitabatake A. The epidemiology of heart failure in Japan [Japanese]. *Nihon Rinsho*. 2003;61:709–714.

19. Shiba N, et al. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan — first report from the CHART 2 study. *Circ J*. 2011;75:823–833.

20. Damasceno A, et al. The causes, treatment, and outcome of acute heart failure in 1006 Africans from 9 countries. *Arch Intern Med*. 2012;172:1386–1394.

21. Dokainish H, et al. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e665–e672.

22. Levy D, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397–1402.

23. Roger VL, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292:344–350.

24. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970–1974 and 1990–1994. *Circulation*. 2006;113:799–805.

25. Lloyd-Jones DM, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068–3072.

26. Krumholz HM. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med*. 1997;157:99–104.

27. Giamouzis G, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail*. 2011;17:54–75.

28. Ross JS, et al. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization. *Circ Heart Fail*. 2010;3:97–103.

29. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res*. 2013;113:646–659.

30. Callender T, et al. Heart failure care in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001699.

31. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2010;8:30–41.

32. Ho JE, et al. Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003116.

33. McMurray JJV, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–1847.
34. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557–1562.
35. Bloom MW, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002661.
36. Mazurek JA, Jessup M. Understanding heart failure. *Heart Fail Clin*. 2017;13:1–19.
37. Page RL, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure. *Circulation*. 2016;134:e32–e69.
38. Gaggin HK, Dec GW. in *Hurst's The Heart: 50th Anniversary*. McGraw-Hill. 2017.
39. Kalogeropoulos AP, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:510–518.
40. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2016;14:30–38.
41. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:167–176.
42. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction. *Circ Res*. 2016;119:91–112.
43. Sekaran NK, Crowley AL, de Souza FR, Resende ES, Rao SV. The role for cardiovascular remodeling in cardiovascular outcomes. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:23.
44. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014;2(1):24-31.
45. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, et al. Prognostic implications of congestion on physical examination among contemporary patients with heart failure and reduced ejection fraction: PARADIGM-HF. *Circulation*. 2019;140(17):1369-1379.
46. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT; ADHERE Scientific Advisory Committee, Investigators and Study Group. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med*. 2006;47(1):13-18.
47. Mueller-Lenke N, Rudez J, Staub D, et al. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. *Heart*. 2006;92(5): 695-696.
48. Mahdyoon H, Klein R, Eyer W, Lakier JB, Chakko SC, Gheorghiade M. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989;63(9):625-627.

49. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161.
50. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-817.
51. Solomon SD, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4:816-22.
52. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133:1115-24.
53. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, Pal J, Sharma N, Yehya A, Vader J. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;24:167-76.
54. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
55. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, et al. Sacubitril-valsartan, clinical benefits and related mechanisms of action in heart failure with reduced ejection fraction. A review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:754499.
56. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2015;36:1990-7.
57. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm*. 2018;15:395-402.
58. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, McMurray JJ, Rouleau JL, Solomon SD, Zile MR. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:547-54.
59. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6:489-98.
60. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-48.
61. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75:33-59.

62. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:761-72.
63. Rao S. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in clinical practice for heart failure prevention and treatment: beyond type 2 diabetes. A narrative review. *Adv Ther.* 2022;39:845-61.
64. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:431-41.
65. Horst BG, Marletta MA. Physiological activation and deactivation of soluble guanylate cyclase. *Nitric Oxide.* 2018;77:65-74.
66. Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA.* 2015;314:2251-62.
67. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:1883-93.
68. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-1549.
69. Moss AJ, HallWJ, Cannom DS, et al; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-1338.
70. Ruschitzka F, AbrahamWT, Singh JP, et al; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1395-1405.
71. Moss AJ, ZarebaW, HallWJ, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346(12):877-883.
72. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151-2158.
73. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-237.
74. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al; DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-1230.
75. Stone GW, Lindenfeld J, AbrahamWT, et al; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2307-2318.

76. Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al; MITRA-FR Investigators. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2297-2306.
77. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, et al; CHAMPION Trial Investigators. Pulmonary artery pressure-guided management of patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(15):1875-1886.
78. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226-1233.
79. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3200-3223.
80. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324.
81. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
82. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
83. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-508.
84. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7): 676-683.
85. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-427.
86. Löfman I, Szummer K, Dahlström U, Jernberg T, Lund LH. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1606-1614.
87. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment

strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878.

88. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1178-1195.

89. Wu W, Bush KT, Nigam SK. Key Role for the organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in the in vivo handling of uremic toxins and solutes. *Sci Rep*. 2017;7(1):4939.

90. Brater DC. Disposition and response to bumetanide and furosemide. *Am J Cardiol*. 1986;57(2):20A-25A.

91. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, Tan Y, Russel FG, Smits P. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28(2):376-382.

92. Perera D, Clayton T, Petrie MC, et al; REVIVED investigators. Percutaneous revascularization for ischemic ventricular dysfunction: rationale and design of the REVIVED-BCIS2 trial: percutaneous coronary intervention for ischemic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2018;6(6):517-526.

93. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-1616.

94. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-1520.

95. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-1450.

96. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006;113(6):799-805.

97. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-685.

98. Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(5):429-436.

99. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail*. 2014;2(5):440-446.

100. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart*. 2011;97:1520-7.

101. McIlvennan CK, Allen LA. Palliative care in patients with heart failure. *BMJ*. 2016;353:i1010.