

Rachel Vianna O'Neill de Souza
Rene Martins Caldeira
Rhuam Carlos Rocha Castello
Thaís Freitas da Cruz Lobo

Resumo A insuficiência cardíaca (IC) é uma doença epidêmica que afeta cerca de 1% a 2% da população mundial. Sua etiologia e seu fenótipo diferem amplamente. Após uma lesão cardíaca, ocorrem modulações celulares, estruturais e neuro-humorais que influenciam tanto a função intra quanto intercelular. Conseqüentemente, a ativação do sistema simpatoadrenérgico e renina-angiotensina-aldosterona levam à mecanismos adaptativos, acompanhados por sobrecarga de volume, taquicardia, dispneia e deterioração da função celular. Não existe um sinal clínico específico de IC, sendo seu quadro sintomático caracterizado pela deterioração cardíaca progressiva, de forma aguda ou crônica. Atualmente, a terapia farmacológica, com dispositivos associados, intervencionista e cirúrgica de estágio final são os tratamentos clínicos disponíveis. O tratamento da IC tem evoluído gradualmente com o objetivo de ser mais preciso, seguro e eficaz. Vários estudos nesse sentido têm sido realizados, com base em diferentes patogêneses e causas, buscando, com isso, tratar os pacientes com IC de forma multifacetada e integrada

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca. Insuficiência Cardíaca Diastólica. Insuficiência Cardíaca Sistólica. Doenças Cardiovasculares. Débito cardíaco.

1. Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, resultante do comprometimento estrutural ou funcional do enchimento ventricular ou da ejeção de sangue. Dispneia e fadiga são as principais manifestações, capazes de limitar a tolerância ao exercício e provocar retenção de líquidos, levando à congestão pulmonar e/ou esplâncnica e/ou edema periférico. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é a razão entre o volume sistólico do ventrículo esquerdo e o volume diastólico final¹. Com base nessa referência, a IC foi classificada em três categorias de fração de ejeção (FE): IC com redução (ICFEr), leve redução (ICFE_{mr}) e FE preservada (ICFE_p), de acordo com os níveis de FE $\leq 40\%$, 41–49% e $\geq 50\%$, respectivamente².

Além dessa classificação, a IC é dividida em quatro classes com base na gravidade dos sintomas e na atividade física, sendo classe I quando a atividade física normal não causa falta de ar, fadiga ou palpitações indevidas (sem limitação da atividade física); classe II quando confortável em repouso, mas a atividade física comum resulta em falta de ar, fadiga ou palpitações indevidas (ligeira limitação da atividade física); classe III quando confortável em repouso, porém as atividades menos comuns resultam em falta de ar, fadiga ou palpitações (limitação acentuada da atividade física); classe IV quando há incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto aumenta².

Epidemia crescente em todo o mundo, a IC afeta cerca de 60 milhões de pessoas, se tornando a cada dia mais comum tanto em nações industrializadas como a Europa quanto em nações emergentes como a China³. Estima-se que futuramente o envelhecimento populacional aumente significativamente a prevalência de IC, que atualmente afeta de 1 e 3% da população adulta geral em algumas regiões desenvolvidas como Europa e América do Norte. As taxas de mortalidade e internação por IC ainda são altas e, apesar da melhora no prognóstico, os custos gerados pela doença no sistema de saúde global considerados altos, com aumento ainda maior previsto para os próximos anos^{4,5}.

Múltiplas causas subjacentes, mas mutuamente exclusivas, contribuem para que a IC seja uma doença complexa. Sua etiologia difere entre os países, com grandes disparidades entre países industrializados e em desenvolvimento. Cardiopatia isquêmica, hipertensão, cardiopatia valvular e reumática, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia induzida por quimioterapia e radioterapia e cardiopatia congênita podem causar IC, assim como diabetes, obesidade, doença pulmonar crônica, inflamação ou infecção crônica, doença metabólica, terapia medicamentosa cardiotóxica e abuso de álcool^{6,7}. Embora exista uma considerável variação geográfica na etiologia da IC, a doença isquêmica do coração é sua principal causa em todo o mundo, com altas estimativas na Europa Oriental, Oriente Médio e Sudeste Asiático. A hipertensão é outra causa importante, com estimativas mais altas na África em comparação a outras regiões^{8,9}.

Normalmente, a IC é causada por uma falha nas atividades sistólica e diastólica do coração, assim como a incapacidade de expelir o volume sanguíneo de retorno, resultando em perfusão sanguínea sistêmica insuficiente, o que desencadeia os mecanismos compensatórios adequados e eventualmente evolui para o seu estágio final. Alterações na função sistólica e diastólica são influenciadas por uma série de fatores de risco que induzem lesão miocárdica, o que leva à disfunção cardíaca¹⁰. A ativação neuro-humoral subsequente à lesão miocárdica desempenha um papel fundamental na patogênese da IC. Pela ativação do sistema nervoso adrenérgico e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a lesão e morte dos cardiomiócitos desencadeiam a hipertrofia das células sobreviventes, resultando em fibrose

do miocárdio e dilatação gradual do ventrículo esquerdo. Essas alterações, conhecidas como remodelamento ventricular esquerdo, aumentam a demanda miocárdica de oxigênio, causando mais dano miocárdico e um ciclo vicioso¹¹.

A ativação do sistema neuro-hormonal causa vasoconstrição e redução da excreção de sódio e água, resultando em sobrecarga de fluidos e edema, o que aumenta o estresse coronário. Estudos demonstraram que o estresse oxidativo contribui para o desenvolvimento e progressão da IC¹². O aumento do estresse oxidativo eleva uma variedade de derivados reativos do oxigênio que estimulam a hipertrofia dos cardiomiócitos, induzem apoptose, promovem fibrose do miocárdio e ativam respostas inflamatórias, além de alterações na regulação do Ca²⁺ e nas vias de ativação associadas ao remodelamento elétrico em pacientes com IC. Todas essas alterações são reconhecidas como elementos-chave no desenvolvimento da IC¹³.

Quando se desacoplam, as enzimas do óxido nítrico sintases (NOS) alteram a produção de óxido nítrico (NO) para O₂⁻, devido à depleção do cofator tetrahidrobiopterina. Caso os NOS estejam parcialmente desacoplados, O₂⁻ e NO podem ser produzidos concomitantemente e gerar peroxinitrito, capaz de danificar a função e a estrutura de todas as macromoléculas celulares e contribuir ainda mais para o desenvolvimento de IC^{14,15}. Identificar as vias fisiopatológicas que induzem a IC é fundamental para determinar as opções de tratamento adequadas, que incluem o uso de medicamentos e/ou a escolha de novas estratégias disponíveis.

2. Prevalência da insuficiência cardíaca

Vários motivos têm contribuído para que os dados globais sobre IC sejam limitados. A codificação diferencial da síndrome, assim como diferenças nas definições de casos, desafia a comparação regional. A Classificação Internacional de Doenças (CID) considera a IC aguda (ICA) e a IC crônica condições intermediárias e não causas subjacentes de morte. Não existem dados globais disponíveis sobre a proporção de ICFe e ICFeP como causas subjacentes de ICA. No período de 1980 a 2017, a Global Burden of Disease (GBD) destacou na lista de 282 causas de mortalidade global, regional e nacional, específica por idade e sexo, em 195 países, as doenças cardiovasculares, listando, entre elas, a doença cardíaca reumática, a isquemia e a cardiomiopatia, sem mencionar a IC¹⁶.

A estimativa mais recente da GBD é de 2010, com 37,7 milhões de casos mundiais de IC, correspondendo, em média, a 4,2 anos vividos por cada paciente com essa condição, mas dados sobre a incidência global de ICA não foram relatados¹⁷. Os dados disponíveis sobre internações anuais provocadas por IC se referem somente aos Estados Unidos e à Europa, ultrapassando 1 milhão de casos em ambas as regiões. Mais de 90% dessas internações foram decorrentes de sintomas e sinais de acúmulo de fluidos – uma indicação de ICA. Além disso, cerca de 1 a cada 4 pacientes (24%)

chega a ser reinternado após 30 dias, sendo as taxas de reinternação 3 meses após a primeira internação por ICA correspondente a 30% nos Estados Unidos. Nos países europeus, 4 a cada 2 pacientes (50%) são readmitidos no prazo de 6 meses^{18,19}.

O acúmulo recorrente de líquido em pacientes com IC tem sido associado a piores desfechos, independentemente da idade e da função renal. Em estudos relacionados ao período de 30 a 90 dias pós-alta, aproximadamente 25 a 30% dos pacientes com ICA são readmitidos^{17,20}, sendo uma proporção significativa readmitida com uma causa não relacionada à IC²¹. As comorbidades levam à reinternação e, quando mal administradas, contribuem para o agravamento da IC ao longo do tempo. Fatores psicossociais, como ansiedade, depressão, comprometimento cognitivo e isolamento social, também oferecem maior risco de readmissão recorrente não planejada ou morte de pacientes após internação por ICA^{22,23}.

Não há dados sobre a prevalência de ICA ou IC crônica em países de baixa e média renda, sendo os disponíveis baseados em registros hospitalares que incluíram apenas pacientes internados por ICA. O estudo INTER-CHF, um dos maiores registros sobre o tema, relatou 5.823 pacientes com IC de 108 centros em seis regiões geográficas. A mortalidade geral em 1 ano foi de 16,5%, com a maior mortalidade na África (34%) e na Índia (23%), sobre a mortalidade média no sudeste da Ásia (15%) e a menor mortalidade na China (7%), América do Sul (9%) e Oriente Médio (9%)²⁴.

3. Fatores de risco

Dados sobre os fatores de risco mundiais para IC revelou que a doença isquêmica do coração foi a principal contribuinte subjacente para internações por ICA em >50% dos pacientes em regiões de alta renda, assim como em regiões da Europa Oriental e Central. Nos locais de alta renda da Ásia-Pacífico e na América Latina, a doença cardíaca isquêmica contribuiu com 30 a 40% das internações, enquanto na África subsaariana foi relacionada com menos de 10% dos casos. A hipertensão, por sua vez, foi um contribuinte consistente para a IC globalmente (17%). Entre os outros fatores de risco comumente relatados, a doença cardíaca reumática foi particularmente prevalente no leste da Ásia (34%) e na África subsaariana (14%)^{25,26}.

O grupo heterogêneo de cardiomiopatias – incluindo cardiomiopatia familiar, periparto, infecciosa, autoimune, pós-miocardite e cardiomiopatia idiopática, entre outras – foi particularmente prevalente na África (25,7%), com doença de Chagas sendo a cardiomiopatia associada uma causa específica na América Latina²⁵. A miocardite aguda associada à doença de Chagas, correspondente a >50% dos casos, é comumente associada ao derrame pericárdico substancial, causando, no entanto, ICA em apenas 1 a 5 a cada 10.000 pessoas infectadas²⁷. A doença, porém, permanece comum

na América Latina, desencadeando IC em 10 a 28% dos pacientes, segundo constatações de diferentes estudos^{28,29}.

Em países de alta renda com pontuações mais elevadas no Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), os pacientes com ICA têm idade, em média de >75 anos, enquanto em outras regiões, como América Latina e África subsaariana, a idade média dos pacientes com ICA é até duas décadas menor²⁴. Possivelmente, essa diferença está relacionada a casos de hipertensão mal tratada, cardiopatia isquêmica e cardiopatia reumática diagnosticadas tardiamente, levando à apresentação de IC em faixas etárias mais jovens. Além disso, existem diferenças entre regiões na distribuição por sexo. A doença cardíaca reumática, por exemplo, afeta mais as mulheres do que os homens^{30,31} e a cardiomiopatia periparto é particularmente comum na África³². Como a epidemia de obesidade também afeta desproporcionalmente as mulheres, a cardiopatia hipertensiva que leva à IC é comumente mais prevalente em mulheres do que em homens²⁴.

4. Morbidade e mortalidade

Globalmente, a mortalidade hospitalar por ICA oscila em cerca 4%, aumenta cerca de 10% entre 60 a 90 dias após a alta e de 25 a 30% em 1 ano^{20,33,34}. Dados do estudo INTER-CHF encontrou variações globais significativas na mortalidade associada à IC, com a maior mortalidade geral em 1 ano e relacionada à IC nos países com as populações mais jovens, como Índia e regiões africanas²⁴.

Os dados do THESUS-HF – um estudo prospectivo de ICA realizado em nove países subsaarianos – foram analisados para determinar os preditores de readmissão e desfecho, incluindo morte, após um evento de ICA. Semelhante aos resultados de países de alta renda, os preditores de mortalidade em 180 dias incluíram malignidade, doença pulmonar grave, histórico de tabagismo, pressão arterial sistólica e frequência cardíaca abaixo ou acima de suas faixas fisiológicas e sintomas e sinais de congestão (ortopneia (dispneia quando deitado), edema periférico e estertores) na admissão, disfunção renal, anemia e positividade para HIV³⁴.

5. Mecanismos/fisiopatologia

Uma condição cardíaca estrutural ou funcional subjacente é pré-requisito para ICA e inclui várias patologias cardíacas agudas, como infarto do miocárdio, ou crônicas, a exemplo da cardiomiopatia dilatada e doença isquêmica do coração. A doença cardíaca subjacente leva à ativação de várias vias fisiopatológicas – inicialmente respostas adaptativas, que com o tempo se tornam mal adaptativas – que contrariam os efeitos negativos da IC na oferta de oxigênio aos tecidos periféricos. Eventualmente, essas vias também podem causar congestão sistêmica, remodelação e disfunção orgânica³⁵.

Além disso, algumas doenças agudas podem desencadear ICA, ao prejudicar diretamente a função diastólica e/ou sistólica cardíaca ou promover ainda mais a congestão sistêmica, que exerce um efeito importante na apresentação clínica da maioria dos pacientes, sendo um determinante relevante da disfunção de múltiplos órgãos que ocorre nessa condição. A fisiopatologia da ICA é heterogênea, por ser afetada pela natureza da doença cardíaca subjacente. Com isso, as respostas ao tratamento podem variar, fazendo com que diferentes pacientes possam responder melhor às diversas estratégias de tratamento³⁵.

A insuficiência cardíaca aguda (IC) resulta da combinação de uma disfunção cardíaca subjacente recentemente diagnosticada com fatores precipitantes; do surgimento de uma nova disfunção cardíaca (IC de novo); ou da união de uma disfunção cardíaca crônica subjacente com um ou mais fatores precipitantes (descompensação da IC crônica). Fatores precipitantes, como isquemia miocárdica e arritmias, podem afetar diretamente a função ventricular esquerda ou ventricular direita ou contribuir para o desenvolvimento de congestão, a exemplo de infecção, hipertensão e não cumprimento das recomendações de tratamento¹. A disfunção ventricular esquerda – disfunção diastólica na IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) ou disfunção diastólica e sistólica na IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) – leva à congestão pulmonar, que, por sua vez, contribui para a disfunção ventricular direita e congestão sistêmica. A congestão sistêmica, a ativação neuro-humoral e a inflamação afetam negativamente a função ventricular e contribuem ainda mais para a autoperpetuação da congestão^{1,2}.

6. Tratamento da insuficiência cardíaca

6.1 Intervenções não medicamentosas

A educação contínua sobre a importância de mudanças no estilo de vida é fundamental para cuidar de pacientes com IC. Uma dieta com o consumo de baixo teor de sal deve ser recomendada, juntamente com a cessação do tabagismo, ingestão mínima de álcool e prática regular de exercícios físicos. A participação em um programa de reabilitação cardíaca e o apoio de uma equipe multidisciplinar de IC – formada por médico, enfermeiros e outros profissionais de saúde – demonstraram ser benéficos. A intervenção precoce do médico para abordar os sinais e sintomas de IC identificados pelo paciente pode reduzir as hospitalizações causadas por essa condição^{36,37}.

Uma complicação da IC pode ser anunciada por dispneia com atividades diárias habituais, tolerância reduzida ao exercício, distensão abdominal e falta de apetite. Os pacientes devem saber de que forma sua condição era previamente estável, monitorando seu peso corporal e verificando se possíveis aumentos estejam relacionados à retenção de líquidos. É necessário estar ciente de que no momento em que peso

ultrapassar os limites estabelecidos, é preciso solicitar suporte profissional. Uma restrição de fluidos para sobrecarga de volume pode ser recomendada, com a adoção de um regime diurético flexível, sempre que apropriado. Esses recursos estão disponíveis para auxiliar no desenvolvimento do melhor plano de ação para tratamento da IC³⁷.

6.2 Intervenções medicamentosas

O desenvolvimento de novas intervenções eficazes para o tratamento da IC não teve sucesso desde a década de 1990. Ao contrário da evolução obtida em outras áreas da cardiologia, nenhum novo medicamento ou dispositivo foi aprovado para o tratamento dessa condição. Muitas terapias foram testadas, incluindo agentes inotrópicos, como levosimendan e omecantiv mecarbil; vasodilatadores, a exemplo de nesiritide, ularitide e serelaxina; e diuréticos, incluindo tolvaptan, mas os resultados foram inconclusivos, não deixando claro se isso se deve à inatividade das drogas testadas ou à inadequação dos desenhos dos estudos^{38,39}.

Estudos avaliaram os resultados iniciais e recomendam o uso de agentes eficazes o mais cedo possível. Por um lado, se os medicamentos que melhoram a função cardíaca forem administrados o mais rápido possível – como, por exemplo, até 6 horas após a chegada ao pronto-socorro –, podem prevenir o agravamento da disfunção orgânica e a morte. Por outro lado, a mortalidade nas primeiras horas ou dias após a ocorrência está associada a alterações graves e irreversíveis da função dos órgãos, ou seja, congestão excessiva, hipóxia e/ou hipoperfusão, e drogas que melhoram a função cardíaca podem não prevenir a morte. Portanto, estudos sugerem que as drogas testadas para IC devem ser administradas em até 48 horas após a apresentação^{38,39}.

Além disso, escolher o desfecho primário mais adequado continua sendo um desafio. Durante anos, os reguladores procuraram por uma "sobrevivência melhorada", como o desfecho primário de eficácia em pacientes com ICA e IC crônica, mesmo que medicamentos intravenosos testados em pacientes com ICA sejam geralmente administrados por somente 48 horas e a terapia oral administrada durante muitos anos em pacientes com IC crônica. Como nenhum medicamento demonstrou melhorar as taxas de sobrevivência de pacientes com ICA, especialistas e associações de pacientes estão pedindo a designação de morbidade melhorada como o desfecho primário de eficácia e a taxa de mortalidade como o desfecho primário de segurança, em vez do desfecho primário de eficácia^{38,39}.

Novos medicamentos estão sendo testados no ICA, atuando como moduladores da função da célula endotelial por meio da via da adrenomedulina – um peptídeo envolvido na manutenção da função da barreira endotelial e na regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com propriedades protetoras contra a retenção de água na ICA

– ou melhorando a função cardiovascular pela modulação intracelular enzimas, como a dipeptidil peptidase 3 – enzima celular envolvida na clivagem da angiotensina II e encefalinas, com propriedades inibitórias sobre o miocárdio (sua inibição pode melhorar a hemodinâmica) – que é liberada na circulação durante a necrose celular⁴⁰⁻⁴².

Embora estudos estejam em andamento, dois desafios permanecem no manejo do ICA. Primeiramente, a implementação da terapia oral modificadora da doença para IC em pacientes com ICFeR continua sendo um grande desafio. Somente um pequeno número de pacientes recebeu a classe e a dose corretas de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas dos receptores β -adrenérgicos e antagonistas dos receptores mineralocorticoides. O segundo desafio é a medicação pós-alta para pacientes com ICA e ICFeR. Com exceção do tratamento de comorbidades cardiovasculares e metabólicas, nenhum medicamento é recomendado após a alta para prevenir a reinternação por um novo episódio de dispneia aguda⁴⁰⁻⁴².

Biomarcadores circulantes, como peptídeos natriuréticos, são cada vez mais utilizados no tratamento de pacientes com ICA. Porém, durante um episódio agudo, eles indicam estiramento do miocárdio, mas não congestão venosa. Embora estudos observacionais tenham associado uma diminuição rápida nos níveis de peptídeos natriuréticos a melhores resultados, o estudo de Troughton et al⁴³ não encontrou nenhum benefício na intensificação da terapia para atingir baixos níveis de peptídeos natriuréticos. Nesse caso, uma estratégia de multimarcadores baseada em biomarcadores avaliados seriadamente – como peptídeos natriuréticos, troponinas cardíacas de alta sensibilidade, ST2 solúvel, fator de diferenciação de crescimento 15, cistatina-C, galectina-3 e proteína C-reativa de alta sensibilidade – pode oferecer melhor acurácia e predição de risco, mas requer investigação adicional em diferentes coortes de pacientes com IC⁴⁴.

6.2.1 Intervenção medicamentosa para IC com ICFeR

O objetivo do manejo da ICFeR é controlar os sintomas, prevenir a progressão da disfunção ventricular esquerda, diminuir a hospitalização e melhorar a sobrevida. Drogas que bloqueiam a ativação neuro-hormonal são essenciais. Eles incluem inibidores da ECA, betabloqueadores e como antagonistas da aldosterona. Uma nova combinação de sacubitril e valsartana – um inibidor da neprilisina-antagonista do receptor da angiotensina – tem promovido melhora da modulação neuro-hormonal, aumentando os peptídeos natriuréticos benéficos. Para obter os benefícios sintomáticos e de mortalidade máximos desses medicamentos, eles devem ser titulados a cada 2 a 4 semanas, desde que os sintomas, frequência cardíaca, pressão arterial, potássio sérico e função renal permaneçam dentro dos limites aceitáveis. A obtenção das doses-alvo pode levar de semanas a meses³⁷.

Na ausência de hipotensão sintomática, os medicamentos podem ser administrados conjuntamente. Porém, a administração separada permite distinguir qual medicamento está causando um possível efeito adverso, que tende a melhorar com o tempo. Se um aumento de dose não for tolerado, ela deve ser reduzida e administrada tão logo o paciente esteja clinicamente estável. Na ocorrência de efeitos adversos significativos, a mudança para um medicamento diferente dentro da mesma classe deve ser tentada antes da descontinuação permanente da terapia^{37,38}.

6.2.1.1 Inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina

Os inibidores da ECA são terapia de primeira linha na ICFEr e disfunção ventricular esquerda assintomática, registrando redução absoluta de 3,8% (20% relativa) de morte, diminuição de infarto do miocárdio e hospitalização por insuficiência cardíaca⁴⁵. Os efeitos benéficos ocorrem precocemente e se mantém no longo prazo, em todas as faixas etárias. Os inibidores da ECA reduzem os efeitos mal adaptativos da ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo retenção de sódio e água, vasoconstrição e hipertrofia e fibrose cardíacas. Os estudos com antagonistas dos receptores da angiotensina, por sua vez, não demonstraram redução consistente da mortalidade^{46,47}.

Os antagonistas dos receptores da angiotensina são, portanto, considerados medicamentos de segunda escolha, indicados apenas em pacientes intolerantes aos inibidores da ECA. O tratamento deve começar logo após o diagnóstico, na menor dose. A administração ascendente é recomendada quando a pressão arterial corresponder a 90 mmHg sistólica ou mais e limitada por sintomas, e não pela pressão arterial medida. Caso ocorra hipotensão sintomática, outros vasodilatadores devem ser reduzidos ou interrompidos e, desde que o paciente não esteja congesto, os diuréticos devem ser reduzidos ou suspensos antes da diminuição da dose do inibidor da ECA. Uma piora menor da função renal – uma redução de até 30% na taxa de filtração glomerular estimada – é geralmente aceitável. Pode-se esperar um pequeno aumento no potássio, mas a dose do inibidor da ECA deve ser reduzida à metade se a concentração de potássio exceder 5,5 mmol/L. Se o inibidor da ECA induzir uma tosse crônica, a mudança para um antagonista dos receptores da angiotensina pode ser indicada, após outras causas de tosse terem sido excluídas, como edema pulmonar ou doença pulmonar subjacente⁴⁵⁻⁴⁷.

6.2.1.2 Betabloqueadores

São outra importante terapia de primeira linha para ICFEr. Administrados com inibidores da ECA, são responsáveis por uma redução absoluta de 4,3% (redução relativa de 24%) na mortalidade por todas as causas e nas internações hospitalares para pacientes em ritmo sinusal⁴⁸. Os betabloqueadores reduzem a demanda de oxigênio do miocárdio, protegem contra isquemia, têm efeitos antiarrítmicos e diminuem a morte súbita

cardíaca. Somente os betabloqueadores que demonstraram ser eficazes na insuficiência cardíaca devem ser usados, sendo eles: bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol de liberação prolongada e nebivolol, caso o paciente tenha mais de 70 anos⁴⁹⁻⁵³.

Todos os pacientes clinicamente estáveis e euvolêmicos com ICFEr devem receber betabloqueadores após um inibidor da ECA. A princípio, os sintomas de IC podem piorar, portanto, a menor dose deve ser usada e administrada até atingir a dose alvo ou tão alta quanto tolerada. A frequência cardíaca, a pressão arterial e os sintomas de congestão devem ser revistos a cada mudança de dosagem. As contraindicações aos betabloqueadores incluem bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau. Caso ocorram, um marca-passo ou terapia de ressincronização cardíaca deve ser considerada para permitir a continuação da terapia. A asma é apenas uma contraindicação relativa. A doença pulmonar obstrutiva crônica deve ser avaliada com testes de função pulmonar antes de decidir não administrar betabloqueadores. Se não houver reversibilidade significativa das vias aéreas, o paciente deve ser capaz de tolerar esse medicamento⁴⁹⁻⁵³.

Normalmente, o impacto da terapia com betabloqueador nos testes de função pulmonar é mínimo e sem relevância clínica. A dose deve ser reavaliada na ocorrência de deterioração clínica ou se a frequência cardíaca for inferior a 50 batimentos por minuto. Assim como acontece com os inibidores da ECA, a hipotensão assintomática não requer mudança de terapia. Se sintomático, é necessário considerar, a princípio, a redução de outros vasodilatadores ou a dose de qualquer diurético, caso não haja congestão, antes de reduzir a dose do betabloqueador⁵⁴. O bisoprolol e o metoprolol têm um efeito menos vasodilatador e podem ser melhor tolerados se a pressão arterial for limítrofe. Porém, os efeitos vasodilatadores adicionais do carvedilol podem compensar o agravamento precoce da insuficiência cardíaca⁴⁹⁻⁵³.

6.2.1.3 Antagonistas da aldosterona

Esses medicamentos melhoram a sobrevida em todo o ICFEr, registrando uma redução absoluta de 11% (30% relativa) na mortalidade na IC grave, de 7,6% (37% relativa) na mortalidade e hospitalização cardiovascular na ICFEmr e de 2,3% (15%) na morte em pacientes com IC pós-infarto do miocárdio. Bloqueiam os efeitos adversos da ativação da aldosterona, que inclui reabsorção de sódio e água e fibrose cardiovascular, porém são marcadamente subutilizadas e devem ser adicionadas aos inibidores da ECA e betabloqueadores em todos os pacientes que permanecem sintomáticos. Pode ocorrer hipercalemia grave, especialmente com insuficiência renal subjacente⁵⁵⁻⁵⁷.

O potássio sérico deve ser monitorado uma semana e após 1, 2 e 3 meses do início do tratamento ou aumento da dose, passando a cada 3 meses durante 1 ano e depois a cada 4 meses. A dose inicial pode ser

reduzida à metade se houver diabetes ou insuficiência renal, reduzida sempre à metade quando o potássio exceder 5,5 mmol/L e interrompida quando for superior a 6,0 mmol/L. A ginecomastia pode ocorrer em homens, mas é menos comum com eplerenona do que com espironolactona⁵⁵⁻⁵⁷.

6.2.1.4 Sacubitril com valsartana

Trata-se de uma nova combinação que se mostrou superior ao enalapril em um grande estudo comparativo, com uma redução absoluta de morte cardiovascular e hospitalização por IC de 4,7% (20% relativa)⁵⁸. Sacubitril é um inibidor da neprilisina. Inibe a degradação de peptídeos vasoativos, incluindo peptídeos natriuréticos, aumentando assim seus efeitos benéficos, como vasodilatação e diurese. A combinação reduz o tônus simpático, a aldosterona e a fibrose e hipertrofia miocárdica. Sacubitril com valsartan pode substituir um inibidor da ECA ou sartan se os sintomas persistirem apesar da terapia médica ideal⁵⁹.

Devido a sua eficácia, essa combinação pode se tornar a terapia de primeira escolha no futuro. Atualmente, porém, deve ser usada quando um paciente foi estabilizado com um inibidor da ECA, betabloqueador e antagonista da aldosterona. Angioedema prévio de qualquer causa é uma contraindicação. Um período de eliminação do inibidor da ECA de 36 horas é essencial para reduzir o risco de angioedema. O sacubitril com valsartan reduz a pressão arterial de forma mais potente, podendo causar hipotensão. Isso melhora com o tempo, mas pode ser resolvido reduzindo a dose de outros vasodilatadores ou diminuindo pela metade sua dose inicial administrada⁵⁸.

6.3 Outros recursos medicamentosos

Outras terapias podem ser adicionadas aos medicamentos indicados para IC (betabloqueadores, inibidores da ECA e antagonistas da aldosterona). Também são considerados escolhas secundárias caso os medicamentos de primeira linha não forem tolerados⁵⁹.

6.3.1 Diuréticos de alça

São usados pela maioria dos pacientes para controle sintomático da IC. Devem ser administrados em associação com inibidores da ECA e betabloqueadores em pacientes com ICFe se houver congestão sintomática associada. Muitas vezes, os diuréticos podem ser reduzidos à medida que as doses de bloqueadores neuro-hormonais são aumentadas. Uma pequena dose de um diurético tiazídico ou poupador de potássio pode ser adicionada à furosemida ou bumetanida por um curto período. Isso tem um efeito diurético sinérgico em pacientes com edema periférico resistente ao tratamento com um diurético de alça. A função renal e o potássio devem ser cuidadosamente monitorados⁵⁹.

6.3.2 Ivabradina

A frequência cardíaca elevada em repouso é um marcador de risco cardiovascular⁶⁰. A ivabradina reduz a frequência cardíaca ao inibir o nódulo sinusal e resulta em uma redução absoluta de 5% (18% relativa) no risco de mortalidade cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca. É usada na IC com ritmo sinusal quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo é inferior a 35%, como complemento de um inibidor da ECA, antagonista da aldosterona e betabloqueador máximo tolerado quando a frequência cardíaca é correspondente a pelo menos 77 batimentos por minuto. Pode ser administrada em casos de intolerância aos betabloqueadores, sendo indicada somente para casos de IC em ritmo sinusal. Não afeta a pressão arterial, a condução intracardíaca ou a contratilidade miocárdica. Pode causar sintomas visuais, incluindo luzes piscantes, que não estão associadas a danos na retina e geralmente desaparecem espontaneamente. Caso ocorra fibrilação atrial, seu uso deve ser interrompido⁶¹.

6.3.3 Digoxina

A digoxina é útil para o controle sintomático da IC em ritmo sinusal, mas somente após a otimização da terapia com um inibidor da ECA, betabloqueador, antagonista da aldosterona e diurético. É um inotrópico positivo fraco e aumenta o tônus vagal. Na fibrilação atrial, o medicamento reduz a frequência cardíaca, pois diminui a condução nodal atrioventricular. A digoxina não melhora a sobrevida, mas pode reduzir as hospitalizações associadas à IC e melhora os sintomas^{62,63}.

Deve ser administrada em dose baixa em ritmo sinusal, visando uma sorologia de 0,5 a 0,9 nanograma/mL, medida pelo menos seis horas após a administração oral. A toxicidade da digoxina pode resultar da deterioração da função renal ou desidratação, com sintomas mais comumente incluindo náusea, vômito e sonolência. Também pode ser útil para o controle da taxa em tratamento da fibrilação atrial na IC^{64,65}.

6.3.4 Hidralazina e dinitrato de isossorbida

A hidralazina em altas doses é um vasodilatador arterial, enquanto o dinitrato de isossorbida é predominantemente um venodilatador. Essa combinação pode ser usada com um betabloqueador, caso o paciente seja intolerante a inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina⁵⁹.

6.3.5 Dispositivos

Um cardioversor desfibrilador implantável (CDI) deve ser considerado para prevenção primária ou secundária de arritmias ventriculares, caso a fração de ejeção do ventrículo esquerdo corresponda a 35% ou menos para reduzir o risco de morte súbita e mortalidade por todas as causas. O dispositivo pode ser implantado isoladamente ou usado em combinação com

terapia de ressincronização cardíaca (ou estimulação biventricular) se a duração do QRS no ECG for prolongada em 130 milissegundos ou mais, com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo. Isso reduz a mortalidade e as internações por insuficiência cardíaca e melhora os sintomas⁵⁹.

6.4 Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp)

Em comparação aos pacientes com ICFEr, indivíduos com ICFEp são mais velhos, têm maior probabilidade de ser do sexo feminino e de apresentar hipertensão, fibrilação atrial, diabetes ou obesidade. O mecanismo provavelmente está relacionado a uma combinação de processos fisiopatológicos, incluindo rigidez miocárdica aumentada, relaxamento miocárdico anormal e rigidez arterial aumentada⁶⁶.

Nenhum medicamento demonstrou melhorar a sobrevida, porém, dados recentes sugerem que, em um subconjunto de pacientes com ICFEp, os antagonistas da aldosterona podem melhorar os resultados clínicos^{66,67}. Sacubitril com valsartana foi considerado benéfico em um estudo de fase II⁶⁸. Os diuréticos devem ser usados criteriosamente e o excesso de diurese deve ser evitado. O tratamento deve se concentrar no controle de condições concomitantes, especialmente hipertensão. A fibrilação atrial deve ser manejada de acordo com as diretrizes, usando uma estratégia inicial de controle da frequência e anticoagulação, com tentativa de controle do ritmo para sintomas persistentes. Isquemia miocárdica, obesidade e anemia devem ser abordadas. O treinamento físico pode melhorar a qualidade de vida⁶⁶⁻⁶⁸.

6.5 Suspensão do tratamento

Melhoras significativas nos sintomas são observadas após o início da terapia medicamentosa e, muitas vezes, os pacientes voltam ao normal. Às vezes, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo pode retornar ao normal ou próximo da faixa normal. Os medicamentos que conferem um benefício de sobrevida, em particular os inibidores da ECA e os betabloqueadores, não devem ser interrompidos, pois podem levar à recorrência da IC. Os diuréticos e a digoxina (em ritmo sinusal) podem ser reduzidos e interrompidos se o paciente permanecer estável⁶⁹.

Quando os objetivos do tratamento passam para palição e controle dos sintomas, os inibidores da ECA, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona devem ser continuados, se possível, pois melhoram os sintomas. A redução das doses pode ser necessária se ocorrer hipotensão ou problemas com a função renal e eletrólitos. Estatinas e digoxina, se não estiverem sendo usadas para fibrilação atrial, podem ser suspensas. A desativação do CDI deve ser considerada em um paciente entrando na fase paliativa ou um paciente tomando uma decisão informada de fim de vida, nesse caso, conjuntamente com sua família e um especialista⁷⁰.

Assim, a maioria dos tratamentos clínicos, incluindo terapia farmacológica, terapia com dispositivos associados, terapia intervencionista e terapia relacionada à cirurgia em estágio final, pode reduzir os sintomas da IC e melhorar a qualidade de vida dos pacientes em certa medida, enquanto a prevenção da progressão da IC, juntamente com a redução da carga financeira e de saúde para pacientes com IC ainda precisa ser mais explorada. Uma grande quantidade de novas pesquisas está sendo realizada em todo o mundo para investigar estratégias e táticas para melhorar o prognóstico de pacientes com IC.

6.6 Medicamentos a evitar

Muitos medicamentos podem estimular a IC. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo os inibidores da COX-2, devem ser evitados, pois causam retenção de sal e água e prejudicam a função renal. Os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil e diltiazem) devem ser rigorosamente evitados na ICFEr, devido ao seu efeito inotrópico negativo. Drogas antiarrítmicas (exceto betabloqueadores e amiodarona) e antidepressivos tricíclicos têm potencial pró-arrítmico⁷¹.

Os corticosteroides resultam em retenção de sal e água, enquanto a pioglitazona e alguns inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) podem aumentar o risco de IC. Os diuréticos não poupadores de potássio podem contribuir para a toxicidade da digoxina, causando hipocalcemia, que pode ter suas concentrações aumentadas pela amiodarona e espironolactona. Interações medicamentosas potenciais ocorrem com várias terapias complementares, incluindo erva-de-são-joão, cohosh preto e suco de toranja, que devem ser evitados⁷¹.

6.7 Tratamentos em potencial

6.7.1 Células-tronco

Estimular a cicatrização miocárdica com o uso de células-tronco é uma das novas abordagens para o tratamento da IC. Células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), células-tronco embrionárias (ESCs) e células miogênicas do músculo esquelético têm sido extensivamente investigadas para uso em doenças cardíacas, com o objetivo de reparar as células do coração. Nesse caso, iPSCs e ESCs são indicados para a regeneração miocárdica devido à sua capacidade de autorrenovar e ao potencial de se diferenciar em vários tipos de células, como cardiomiócitos. Contratilidade, batimento espontâneo e expressão de canais iônicos são propriedades práticas dos cardiomiócitos apresentadas por cardiomiócitos derivados de iPSCs. Espera-se que por meio de seu transplante ocorra melhora da função cardíaca por meio da contribuição mecanicista para a contração cardíaca e efeitos tróficos⁷².

A viabilidade de reparar o coração lesado por transplante de cardiomiócitos derivados de iPSCs foi demonstrada em modelos de ratos neonatais. Nesse estudo, Zimmermann et al⁷³ observaram, após 28 dias da implantação, que o tecido cardíaco manipulado mostrou acoplamento elétrico ininterrupto ao miocárdio nativo, sem evidência de indução de arritmia. O tecido cardíaco modificado também impediu uma dilatação maior, induziu o espessamento sistólico da parede dos segmentos do miocárdio infartado e melhorou o encurtamento da área fracional dos corações infartados em comparação com os controles.

No relato do primeiro transplante clínico de células progenitoras cardíacas derivadas de ESCs humanas, Menasche et al⁷⁴ mencionaram que o paciente apresentou melhora significativa da função cardíaca 3 meses após o transplante, demonstrando a viabilidade desse tipo de para o tratamento de IC isquêmica. Considerando as semelhanças entre cardiomiócitos derivados de ESCs humanos e cardiomiócitos derivados de iPSCs, a plataforma desenvolvida usando ESCs humanos também deve ser aplicável a iPSCs humanos⁷⁵.

Tem havido interesse contínuo no potencial das células miogênicas do músculo esquelético no tratamento de pacientes com IC. Derivadas das células progenitoras do músculo esquelético, essas células têm capacidade regenerativa, podendo ser transplantadas para um coração comprometido para reduzir o reparo antagonista ventricular e a fibrose intersticial, além de aumentar a função cardíaca. O acompanhamento de pacientes transplantados mostrou melhora gradual dos sintomas clínicos e da função cardíaca e diminuição da incidência de IC⁷⁶. Mecanismos parácrinos desempenham um papel importante na terapia celular. Células estromais mesenquimais de diferentes fontes e células estromais cardíacas, por exemplo, podem secretar substâncias biologicamente ativas, incluindo citocinas e vesículas extracelulares, desempenhando um papel terapêutico no coração lesionado⁷².

6.7.2 Exossomos

Exossomos são nanovesículas comuns ligadas à membrana contendo várias biomoléculas, como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Contêm uma série de complexos proteicos associados à membrana, exibem heterogeneidade molecular pronunciada e se desenvolvem a partir do brotamento nas membranas plasmática e endossomal. São secretados extracelularmente pelas células e captados pelas células-alvo, fornecem informações biológicas às células-alvo e regulam as vias de sinalização⁷⁷. Desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da doença cardiovascular. Todos os principais tipos de células cardíacas, incluindo cardiomiócitos, células endoteliais e fibroblastos, liberam exossomos, que modulam as funções celulares e atuam como mediadores de mensagens entre as células⁷⁸.

Estudos observaram que as células-tronco exercem efeitos terapêuticos por meio da função parácrina dos exossomos, estabelecendo, com isso, o mecanismo de ação dos cardiomiócitos derivados de iPSCs no resgate de cardiomiócitos danificados contra apoptose, necrose, inflamação, remodelação e fibrose no miocárdio infartado, e fornecendo informações únicas sobre o potencial terapêutico de exossomos endógenos derivados de seus próprios derivados de iPSC^{79,80}. Durante a lesão cardíaca, os exossomos podem ser introduzidos exogenamente para promover o reparo miocárdico com seus efeitos antiapoptóticos, pró-angiogênicos e proliferativos. Devido à membrana bicamada e ao tamanho em nanoescala, os exossomos protegem seus portadores da fixação do complemento ou eliminação ou dano dos macrófagos, prolongando assim sua meia-vida circulante e aumentando sua atividade biológica⁸¹.

Com isso, os exossomos podem atuar como vesículas de liberação de fármacos no tratamento da IC, atingindo seletivamente tipos específicos de células e fornecendo medicamentos com precisão⁸². Verificou-se que sua distribuição terapêutica subsequente no coração registrou sucesso e eficácia pelo pré-bloqueio da endocitose de exossomos por macrófagos. A estratégia estabelecida de entrega de exossomos em duas etapas – bloqueando a captação de exossomos primeiro, seguida pela entrega de exossomos terapêuticos – se mostra um método promissor para terapias direcionadas⁸³.

6.7.3 Biomateriais

Oferecem a possibilidade de prevenir e tratar a IC após o infarto do miocárdio. Estratégias de engenharia de tecidos usando biomateriais têm sido exploradas, visando, com isso, mitigar a escassez de órgãos doadores por meio da fabricação *in vitro* de estruturas biológicas funcionais. A engenharia de tecidos clássica tem sido utilizada no tratamento de várias doenças, substituindo tecidos ou órgãos comprometidos⁸⁴. Projetado em laboratório, o patch cardíaco, por exemplo, foi desenvolvido com o objetivo de funcionar como o tecido miocárdico natural. Remendos cardíacos feitos de biomateriais buscam substituir miocárdio ventricular nativo doente ou danificado, mostrando resultados promissores em modelos animais⁸⁵.

Os adesivos cardíacos, por vez, têm potencial para interromper o aumento e remodelar o músculo cardíaco danificado, melhorar a função cardíaca e prevenir a IC. Os andaimes de biomateriais injetáveis também são outra estratégia que tende promover a regeneração endógena do coração. São implantados por meio de cateteres, facilitando o acesso direto ao local lesionado do coração. A princípio, esses andaimes transportavam células para entrega ao músculo cardíaco lesionado de forma semelhante aos adesivos cardíacos⁷³. Tem-se observado agora que parte do próprio biomaterial exerce um papel preventivo na remodelação ventricular esquerda. Além das células, materiais injetáveis podem fornecer outros agentes

terapêuticos, como fatores de crescimento e genes para estimular ainda mais a função cardíaca e a sobrevivência celular⁸⁶.

A bioimpressão 3D é outra técnica promissora da engenharia de tecidos cardíacos. Recentemente, muitas estruturas intrincadas do coração anatômico macroscópico foram bioimpressas, incluindo uma válvula cardíaca de três folhetos, um coração de colágeno em escala neonatal e um modelo de ventrículo cardíaco humano. Considera-se, com isso, que o uso da bioimpressão 3D oferece novas estratégias para o reparo de defeitos cardíacos⁸⁷.

6.7.4 Nanotecnologia

Campo multidisciplinar emergente e dinâmico, que envolve estruturas atômicas e moleculares com propriedades mecânicas, elétricas, catalíticas, térmicas, magnéticas e de imagem, a nanotecnologia tem sido um dos assuntos mais discutidos na área médica nos últimos anos, fato que deu origem à nanomedicina⁸⁸. Com vantagens únicas no diagnóstico e tratamento de doenças, especialmente as cardiovasculares, nanopartículas direcionadas são projetadas para se ligar à determinada proteína, anexar ao biomarcador e detectar o estágio inicial da IC com sensibilidade e precisão^{89,90}.

A nanotecnologia direciona com eficiência biomoléculas específicas ao seu alvo, sem expor células saudáveis, facilitando o acesso de moléculas terapêuticas a tecidos doentes. Foi demonstrado que o direcionamento do gene adenoviral S100A1 normalizou a expressão da proteína S100A1 em um modelo de rato pós-infarto de IC e reverteu a disfunção contrátil do miocárdio em falência *in vitro* e *in vivo*. A transferência de genes via nanotecnologia para restaurar os níveis da proteína S100A1 pode, portanto, ser uma nova estratégia terapêutica para o tratamento da IC⁹¹. Em experimentos com animais, verificou-se que os cardiomiócitos são capazes de internalizar e transportar nanomateriais para a região perinuclear sem causar toxicidade. Também foi demonstrada a viabilidade da administração de fármacos, proteínas e materiais genéticos baseados em nanotecnologia no miocárdio com insuficiência, comprovando o potencial da nanotecnologia no tratamento da IC⁹².

Referências

1. Mele D, Nardoza M, Ferrari R. Left ventricular ejection fraction and heart failure: an indissoluble marriage? *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):427–430.
2. Heidenreich PA, et al. AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895–e1032.

3. Becher PM, et al. An update on global epidemiology in heart failure. *Eur Heart J*. 2022;43(32):3005–3007.
4. Seferovic PM, et al. The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):906–914.
5. Cook C, et al. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):368–376.
6. Savarese G, et al. Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2022;118:3272.
7. Hamo CE, et al. Heart failure risk associated with severity of modifiable heart failure risk factors: the aric study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(4):e021583.
8. Johansson I, et al. Health-related quality of life and mortality in heart failure: the global congestive heart failure study of 23.000 patients from 40 countries. *Circulation*. 2021;143(22):2129–2142.
9. Yandrapalli S, et al. Sex differences in heart failure hospitalization risk following acute myocardial infarction. *Heart*. 2021;107(20):1657–1663.
10. 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(7):e665–e672.
11. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):1–20.
12. Kameda K, et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease possible role for left ventricular remodelling. *Eur Heart J*. 2003;24(24):2180–2185.
13. Aimo A, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(5):494–510.
14. Burgoyne JR, et al. Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circ Res*. 2012;111(8):1091–106.
15. Chen CA, et al. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function. *Nature*. 2010;468(7327):1115–1118.

16. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–1788.
17. Vos T, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163–2196.
18. Mebazaa A, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine—short version. *Eur Heart J*. 2015;36:1958–1966.
19. Ambrosy AP, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123–1133.
20. Hamo CE, et al. A critical appraisal of short-term endpoints in acute heart failure clinical trials. *J Card Fail*. 2018;24:783–792.
21. Fudim M, et al. Aetiology, timing and clinical predictors of early vs. late readmission following index hospitalization for acute heart failure: insights from ASCEND–HF. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:304–314.
22. 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.
23. Sokoreli I. et al. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA–HF study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:689–696.
24. 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.
25. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168:1186–1194.
26. 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.

27. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol.* 1997;60:49–54.
28. Bocchi EA. et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. *Circ Heart Fail.* 2008;1:115–124.
29. Doval HC. et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet.* 1994;344:493–498.
30. Zühlke L, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low and middle-income countries: two-year follow-up of the global rheumatic heart disease registry (the REMEDY Study). *Circulation.* 2016;134:1456–1466.
31. Sliwa K, et al. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the Heart of Soweto study. *Eur Heart J.* 2010;31:719–727.
32. Bauersachs J. et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:827–843.
33. Abraham WT, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:347–356.
34. Sliwa K, et al. Readmission and death after an acute heart failure event: predictors and outcomes in sub-Saharan Africa: results from the THESUS-HF registry. *Eur Heart J.* 2013;34: 3151–3159.
35. Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J Suppl.* 2016;18:G11–G18.
36. Austin J, Williams R, Ross L, Moseley L, Hutchison S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:411–417.
37. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.

38. Teerlink JR, et al. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1444–1455.
39. Packer M, et al. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:1956–1964.
40. Voors AA, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:163–171.
41. Deniau B, et al. Circulating dipeptidyl peptidase 3 is a myocardial depressant factor: dipeptidyl peptidase 3 inhibition rapidly and sustainably improves haemodynamics. *Eur J Heart Fail*. 2019;14,e0220866.
42. Takagi K, et al. Circulating dipeptidyl peptidase 3 and alteration in haemodynamics in cardiogenic shock: results from the OptimaCC trial. *Eur J Heart Fail*. 2019.
43. Troughton R, Felker GM, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J*. 2014;35:16–24.
44. Demissei BG et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1001–1010.
45. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet*. 2000;355:1575–1581.
46. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation*. 2004;110:2618–2626.
47. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667–1675.
48. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ*. 2016;353:i1855.

49. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
50. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349–1355.
51. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002;106:2194–2199.
52. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-2007.
53. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–225.
54. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J*. 2013;34:2795–2807.
55. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709–717.
56. Zannad F, McMurray JJ, Krum H; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
57. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez FA, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321.
58. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
59. Ponikowski P. et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed

with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.

60. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2006;27:2387–2393.

61. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875–885.

62. Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A, Vaduganathan M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS, et al. The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure: reconsidering an old drug to reduce hospital admissions. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1823–1832.

63. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525–533.

64. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289:871–878.

65. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr.* 2016;39:18–20.

66. Nanayakkara S, Kaye DM. Management of heart failure with preserved ejection fraction: a review. *Clin Ther.* 2015;37:2186–2198.

67. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation.* 2015;131:34–42.

68. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1387–1395.

69. Hopper I, Samuel R, Hayward C, Tonkin A, Krum H. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? Systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2014;20:522–532.

70. Alhammed NJ, O'Donnell M, O'Donnell D, Mariani JA, Gould PA, McGavigan AD, et al. Cardiac implantable electronic devices and end-of-life care: an Australian perspective. *Heart Lung Circ.* 2016;25:814–819.

71. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e32–69.
72. Rikhtegar R, et al. Stem cells as therapy for heart disease: iPSCs, ESCs, CSCs, and skeletal myoblasts. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:304–313.
73. Zimmermann W-H, et al. Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. *Nat Med*. 2006;12(4):452–458.
74. Menasche P, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. *Eur Heart J*. 2015;36(30):2011–2017.
75. Yoshida Y, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells 10 years later: For cardiac applications. *Circ Res*. 2017;120(12):1958–1968.
76. Hagege AA, et al. Skeletal myoblast transplantation in ischemic heart failure: long-term follow-up of the first phase I cohort of patients. *Circulation*. 2006;114(1):1108–1113.
77. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem*. 2019;88:487–514.
78. Ibrahim A, Marban E. Exosomes: fundamental biology and roles in cardiovascular physiology. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:67–83.
79. Jung JH, Fu X, Yang PC. Exosomes generated from iPSC -derivatives: new direction for stem cell therapy in human heart diseases. *Circ Res*. 2017;120(2):407–417.
80. Gao L, et al. Exosomes secreted by hiPSC-derived cardiac cells improve recovery from myocardial infarction in swine. *Sci Trans Med*. 2020.
81. de Abreu RC, et al. Native and bioengineered extracellular vesicles for cardiovascular therapeutics. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):685–697.
82. Sahoo S, Kariya T, Ishikawa K. Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):389–399.
83. Wan Z, et al. Mononuclear phagocyte system blockade improves therapeutic exosome delivery to the myocardium. *Theranostics*. 2020;10(1):218–30.
84. Shafiee A, Atala A. Tissue engineering: toward a new era of medicine. *Annu Rev Med*. 2017;68:29–40.

85. Querdel E, et al. Human engineered heart tissue patches remuscularize the injured heart in a dose-dependent manner. *Circulation*. 2021;143(20):1991–2006.
86. Radisic M, Christman KL. Materials science and tissue engineering: repairing the heart. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(8):884–98.
87. Lee A, et al. 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. *Science*. 2019;365(6452):482–487.
88. Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. Nanomedicine. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2434–2443.
89. Hajipour MJ, et al. Nanoscale technologies for prevention and treatment of heart failure: challenges and opportunities. *Chem Rev*. 2019;119(21):11352–11390.
90. Aslan K, Grell TA. Rapid and sensitive detection of troponin I in human whole blood samples by using silver nanoparticle films and microwave heating. *Clin Chem*. 2011;57(5):746–752.
91. Most P, et al. Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium. *J Clin Invest*. 2004;114(11):1550–1563.
92. Ruiz-Esparza GU, et al. A specifically designed nanoconstruct associates, internalizes, traffics in cardiovascular cells, and accumulates in failing myocardium: a new strategy for heart failure diagnostics and therapeutics. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(2):169–178.