

Como Mudar a História do Paciente com Insuficiência Cardíaca e Internações de Repetição?

How to Change the Medical History of Patients with Heart Failure and Recurrent Hospitalizations?

Fernanda Almeida Andrade,¹ Luana Monferdini,^{2,3} Jefferson Luís Vieira^{4,5}

Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital e Maternidade Celso Pierro – PUC Campinas,² Campinas, SP – Brasil

Hospital das Clínicas Botucatu – Unesp,³ Botucatu, SP – Brasil

Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart,⁴ Fortaleza, CE – Brasil

Universidade Federal do Ceará,⁵ Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição progressiva, caracterizada por períodos variáveis de estabilidade sintomática frequentemente interrompidos por episódios de agravamento. Esses momentos de deterioração clínica têm sido reconhecidos como uma fase distinta na trajetória da IC e indicam um prognóstico consideravelmente pior. A prevenção de readmissões de pacientes com IC é uma prioridade crescente para prestadores de serviços médicos, investigadores e gestores de saúde. Embora as terapias baseadas em evidências para o tratamento de pacientes com IC tenham aumentado, a implementação consistente dessas terapias e o desenvolvimento de novas estratégias para prevenir readmissões continuam a ser áreas para melhoria contínua. Nesta revisão, discutiremos algumas propostas e desafios associados à redução das readmissões por IC.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição complexa e progressiva, caracterizada por períodos variáveis de estabilidade sintomática usualmente interrompidos por episódios de descompensações, após as quais o paciente não retorna à sua qualidade de vida inicial. (Figura 1) Mesmo durante a fase de aparente estabilidade clínica, ainda persiste um risco residual significativo de deterioração clínica associado a readmissões recorrentes e novos eventos cardiovasculares que contribuem para a piora da doença.^{1,2} Essa jornada continua em uma trajetória descendente até a falência final da bomba e morte, ou, em uma minoria dos casos, o transplante de coração.

De acordo com o maior banco de dados de fontes pagadoras para internação hospitalar dos Estados Unidos, o *Nationwide Inpatient Sample* (NIS), as hospitalizações por IC no país

aumentaram de 1.060.540 em 2008 para 1.270.360 em 2018.³ Entretanto, tem sido cada vez mais evidente que nem todos os pacientes com IC descompensada são hospitalizados, pois muitos desses pacientes são manejados em regime ambulatorial.^{4,5} De fato, parte significativa dos doentes hospitalizados por IC agudamente descompensada apresentam repetidas visitas não planejadas ao consultório médico ou ao departamento de emergência antes da admissão. No ano de 2019 foram registradas somente nos Estados Unidos mais de 1.500.000 consultas de emergência com o diagnóstico de IC descompensada.³ Esses momentos de deterioração clínica têm sido caracterizados como uma fase distinta na trajetória do paciente com IC, chamada de Agravamento da insuficiência cardíaca (*Worsening Heart Failure*, ou WHF) (Figura 1).^{1,6} A WHF é definida pela progressão dos sinais e sintomas de IC em pacientes com disfunção ventricular crônica apesar de terapia médica otimizada, e envolve a necessidade de hospitalização ou do escalonamento terapêutico em regime ambulatorial, em geral com aumento da diureticoterapia. Isso porque o principal mecanismo patofisiológico de descompensação aguda da IC é a congestão, e não o baixo débito. De acordo com dados do registro Brasileiro de internações por IC, *BREATHE extension*, o perfil clínico-hemodinâmico predominante nas admissões por IC no país entre 2011 e 2018 foi quente-úmido (71,7%) enquanto uma minoria dos pacientes (12,9%) não apresentava sinais de congestão nem de má perfusão;⁷ entre mais de 3.000 indivíduos avaliados, a principal causa de descompensação foi a baixa adesão à terapia medicamentosa, em 28% dos pacientes, seguida por infecções (21%) e arritmia (14%). A diversidade dos gatilhos de readmissão destaca a importância do cuidado integral para prevenir complicações de condições secundárias e fatores de risco específicos do paciente (Tabela 1).

O conceito de WHF está evoluindo, tendo sido mencionado em recentes atualizações das diretrizes de IC da Sociedade Europeia de Cardiologia e da AHA/ACC/HFSA.^{8,9} (Tabela 2) Essa fase da doença assinala sua progressão degenerativa e indica um prognóstico consideravelmente pior, cujo perfil de risco é estimado pela progressão da doença e pelo agravamento do conjunto de sintomas, sinais e/ou capacidade funcional, classificando-o como uma possível trajetória dentro do estágio C.¹⁰

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Diuréticos; Hospitalização; Mortalidade.

Correspondência: Jefferson Luís Vieira •

Hospital de Messejana - Unidade de Transplante e Insuficiência Cardíaca - Av. Frei Cirilo, 3480. CEP 60864-190, Fortaleza, CE - Brasil

E-mail: jefvieira@yahoo.com.br, jefvieira31@gmail.com

Artigo recebido em 24/11/2023, revisado em 16/12/2023, aceito em 16/12/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230092>

Abordagem e tratamento do paciente com internações de repetição e WHF

Pacientes com internações de repetição e WHF devem passar por uma avaliação minuciosa para excluir causas reversíveis de descompensação da IC e garantir o tratamento

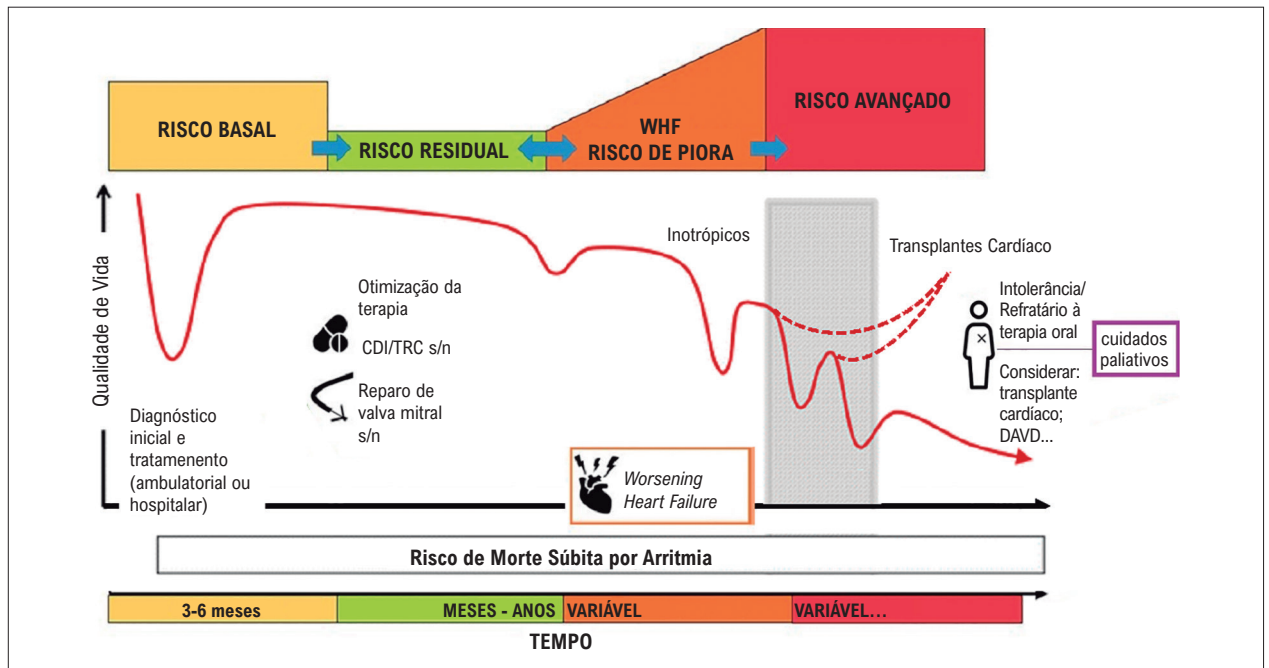


Figura 1 – Jornada e perfis de risco do paciente com insuficiência cardíaca. O diagnóstico de IC acarreta um risco clínico intrínseco significativo (risco basal), que pode ser reduzido através do emprego da terapia médica baseada nas diretrizes. Mesmo durante a fase de aparente estabilidade clínica, ainda persiste um risco residual de deterioração clínica que pode estar associado a readmissões recorrentes e novos eventos cardiovasculares (Worsening Heart Failure). As setas representam a direcionalidade entre os perfis de risco – pacientes na fase de agravamento podem responder à terapia otimizada e retornar a um estado de risco residual ou podem progredir para o estágio de risco avançado. CDI: cardiodesfibrilador implantável; IC: insuficiência cardíaca; TRC: terapia de ressincronização cardíaca. Adaptado de Greene et al.¹

Tabela 1 – Causas para o agravamento da insuficiência cardíaca

Baixa adesão à terapia medicamentosa	O não cumprimento das prescrições de medicamentos conforme orientação de um profissional de saúde pode levar ao agravamento dos sintomas e ao declínio da função cardíaca.
Aumento da ingestão de sal e água	Consumir muito sal (sódio) pode causar retenção de líquidos, o que pode piorar os sintomas de insuficiência cardíaca. Não monitorar a ingestão de líquidos e exceder os limites recomendados também pode ser problemático.
Eventos cardíacos	Infarto do miocárdio ou outros eventos cardíacos podem enfraquecer ainda mais o músculo cardíaco, levando ao agravamento da insuficiência cardíaca.
Infecções	As infecções, principalmente as respiratórias, podem sobrecarregar o coração e piorar os sintomas.
Arritmias	Ritmos cardíacos irregulares podem reduzir a eficiência de bombeamento do coração e contribuir para o agravamento da insuficiência cardíaca.
Estilo de vida	Tabagismo, consumo excessivo de álcool e falta de atividade física podem agravar a insuficiência cardíaca.
Outras condições médicas	Condições como hipertensão, diabetes e doenças renais podem piorar a insuficiência cardíaca se não forem bem controladas.

otimizado com base nas diretrizes.¹¹ Apesar dos desafios na identificação de fatores e situações que possam antecipar a readmissão, existe um fundamento sólido para a utilização de terapias médicas baseadas em evidência com impacto sobre alívio sintomático e hospitalizações em pacientes com IC, especialmente naqueles com fração de ejeção reduzida (ICFEr).¹² Além do escalonamento da terapia descongestiva com diuréticos e outras medidas de resgate destacadas na

Figura 2, a introdução (ou reintrodução) de medicações que constituem os pilares do tratamento da IC deve ser iniciada em sequência rápida ainda na fase de transição de cuidados.¹³⁻¹⁵ O benefício aditivo dessas terapias tornou-se aparente em algumas semanas de uso, razão pela qual as doses alvo ou máximas toleradas de todas as classes de medicamentos devem ser buscadas o mais rapidamente possível. Diversos medicamentos foram significativamente associados a reduções

Artigo de Revisão

Tabela 2 – Definição de IC avançada pelas diretrizes SBC, ACC/AHA, ESC e Heart Failure Society of America

Critério	SBC	ACC/AHA	ESC	HFSA
Sintomas graves e persistentes apesar de terapia otimizada	✓	✓	✓	✓
Limitação funcional importante (classe funcional NYHA III ou IV)	✓	✓	✓	✓
Dispneia persistente com atividades da vida diária		✓		
Hospitalizações recorrentes	✓	✓	✓	✓
Visitas frequentes não planejadas à emergência	✓		✓	✓
Intolerância a otimização terapêutica máxima	✓	✓		✓
Disfunção de órgão-alvo	✓	✓		✓
Hiponatremia persistente	✓	✓		✓
Congestão pulmonar ou sistêmica refratária a diureticoterapia	✓	✓		✓
Choques de CDI frequentes	✓	✓		✓
Caquexia cardíaca	✓	✓		✓
Pressão arterial sistólica frequentemente ≤ 90 mmHg		✓		
Valores de BNP ou NTproBNP persistentemente elevados	✓		✓	
Disfunção grave de VE, com padrão ecocardiográfico de enchimento pseudonormal ou restritivo	✓		✓	
Pressões de enchimento elevadas (PCP >16 mmHg +/- PVC >12 mmHg)			✓	
Baixa capacidade no TC6m (<300 m) ou VO2 pico (<12 - 14 ml/kg/min), estimado de origem cardíaca	✓		✓	✓
Disfunção grave de VE com fração de ejeção reduzida	✓		✓	✓
Dependência de inotrópicos intravenosos	✓			✓
Disfunção progressiva de VD e HP secundária	✓			✓

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; CDI: cardiodesfibrilador implantável; IC: insuficiência cardíaca; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; ESC: European Society of Cardiology; HFSA: Heart Failure Society of America; HP: hipertensão pulmonar; NYHA: New York Heart Association; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; PCP: pressão capilar pulmonar; PVC: pressão venosa central; TC6m: teste de caminhada de 6 minutos; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VO2: consumo de oxigênio. Adaptado de Marcondes-Braga et al.⁷³

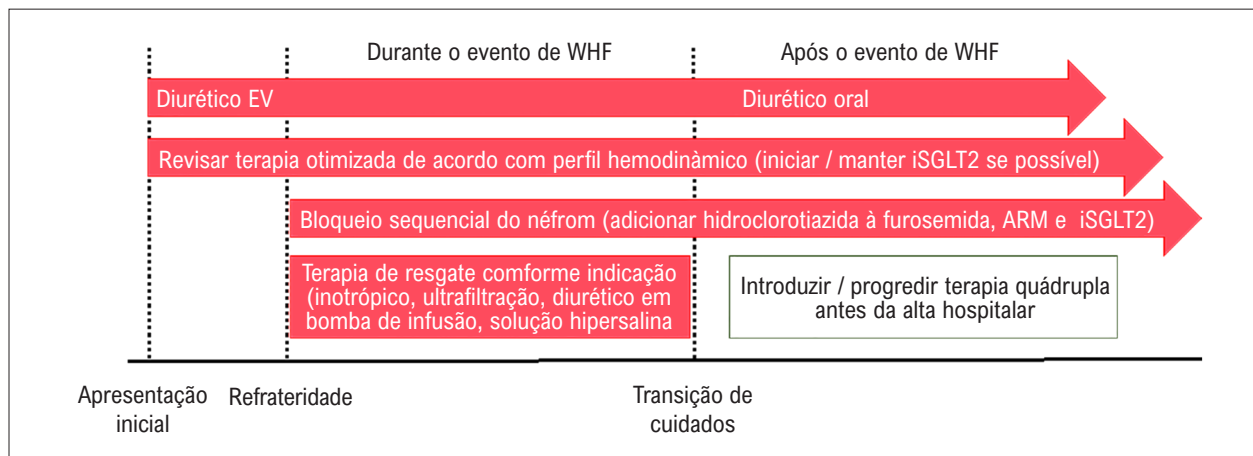


Figura 2 – Terapia descongestiva para WHF. Diurético de alta intravenoso e o inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) são terapias fundamentais para descongestão nos pacientes com agravamento da insuficiência cardíaca (WHF). Outras terapias adjuvantes podem ser consideradas em pacientes selecionados. ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; EV: endovenoso. Adaptado de Greene et al.⁷²

nas admissões por ICFe, incluindo digoxina, combinação de hidralazina e nitrato, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina, inibidores da neprilisina e do

receptor de angiotensina (INRA), antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM), inibidores do cotransporte de sódio-glicose-2 (iSGLT2) e ivabradina.¹⁶⁻²⁷ Ensaios clínicos em pacientes com WHF demonstraram a segurança e eficácia

de fármacos como vericiguat, omecativ mecarbil, INRA e iSGLT2 especificamente nessa população de alto risco.²⁸⁻³² Já em portadores de IC com fração de ejeção preservada (ICFep) e IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFElr), que apresentam sintomas e níveis elevados de peptídeo natriurético tipo B (BNP ou N-terminal pro-BNP [NT-proBNP]), o uso de iSGLT2, e em menor grau de ARM, também se mostrou eficaz na redução da hospitalizações por IC.³³⁻³⁸

A reposição intravenosa de ferro, em particular com carboximaltose ou derisomaltose férrica, também é recomendada para pacientes com WHF e deficiência de ferro para melhorar o estado funcional e a qualidade de vida, e reduzir readmissões.³⁹⁻⁴⁴ Além disso, por uma questão de praticidade, pacientes hospitalizados por IC ou que recebem diuréticos intravenosos ambulatoriais já possuem acesso intravenoso, o que pode facilitar ainda mais a administração de reposição de ferro conforme diretrizes na prática clínica.

Testes de isquemia em pacientes selecionados, tratamento cirúrgico ou percutâneo de doenças valvares, manejo de arritmias atriais e ventriculares (incluindo alta carga de contrações ventriculares prematuras), terapia de ressincronização e avaliação de situações que possam agravar os sintomas de IC, tais como o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, também podem influenciar na redução das readmissões.⁴⁵⁻⁴⁷ Finalmente, a consideração de candidatos a terapias avançadas da IC, incluindo transplante de coração e dispositivos de assistência ventricular, é apropriada para aqueles com sintomas refratários à otimização terapêutica farmacológica, elétrica e/ou mecânica.^{48,49} Exames complementares, como o teste de esforço cardiopulmonar ou o teste de caminhada de 6 minutos, além do cateterismo de artéria pulmonar, podem ser ferramentas úteis na avaliação desses pacientes.

O potencial das novas tecnologias para monitorar congestão e prevenir readmissões é um campo em desenvolvimento.⁵⁰ Até o momento, o método de monitoramento remoto em doentes com IC com evidências mais convincentes é o CardioMEMS, um dispositivo implantado via percutânea na artéria pulmonar que transmite os valores pressóricos centrais para um servidor seguro.⁵¹ O CardioMEMS mostrou-se eficaz e seguro em estudos de “vida real”, de custo-efetividade e de pós-comercialização e parece ser uma estratégia promissora com potencial de ser acrescentada à prática clínica.⁵²⁻⁵⁴ Ensaios clínicos de telemonitoramento não-invasivo em IC costumam ter resultados conflitantes, devido a diferenças nas populações estudadas, políticas de saúde de cada país e ferramentas de monitoração adotadas.⁵⁵⁻⁵⁹ O uso de peptídeos natriuréticos (BNP ou NT-proBNP) como marcadores de congestão também faz parte da avaliação e diagnóstico da IC, podendo ser uma ferramenta complementar útil para predição de prognóstico a longo prazo e de reinternação.^{15,60-62}

Estratégias de saúde pública para reduzir readmissões por insuficiência cardíaca

Identificar estratégias de saúde pública que possam reduzir readmissões preveníveis seria valioso para pacientes, prestadores de serviços médicos e gestores de saúde. Inúmeras intervenções específicas já foram investigadas

para tentar diminuir a readmissão por IC, incluindo educação dos pacientes, planejamento de alta, conciliação de medicamentos, agendamento do retorno antes da alta, retorno precoce após a alta e telemonitoramento/ligações telefônicas de acompanhamento. No entanto, esses estudos são normalmente de âmbito restrito, centrando-se num aspecto isolado do cuidado do paciente e proporcionando uma abordagem única para todos os casos, com resultados conflitantes na literatura.^{59,63-66}

Nos Estados Unidos, foi promulgado em 2010 o *Patient Protection and Affordable Care Act* (ACA), voltado para ampliar oportunidades de acesso à saúde e apoiar métodos inovadores de prestação de cuidados destinados a reduzir os custos de saúde em geral. Entre os modelos de remuneração propostos pelo ACA, está a revisão da forma de pagamento hospitalar por meio da incorporação de indicadores de desempenho assistencial, como a readmissão hospitalar. O Programa de Redução das Readmissões Hospitalares (*Hospital Readmissions Reduction Program*, ou HRRP) foi criado para tentar diminuir as readmissões de 30 dias, reduzindo o pagamento aos prestadores com pior performance, utilizando uma metodologia ajustada para o perfil da instituição participante.⁶⁷ O HRRP mudou o panorama das readmissões hospitalares e de reembolso nos Estados Unidos, impondo penalidades substanciais no pagamento do Medicare a hospitais com taxas de readmissão superiores às esperadas.⁶⁵ No entanto, embora tenha reduzido o índice de readmissões de 18% para 16% entre 2008 e 2016, o HRRP gerou controvérsias por não considerar a complexidade médica e as diferenças socioeconômicas entre os hospitais.⁶⁸

Por fim, vale mencionar que grande parte dos pacientes com IC é admitida por condições não cardiovasculares, pois a IC é uma das muitas comorbidades que podem aumentar o risco de futuras hospitalizações.^{5,69} Uma proposta de modelo de intervenção direcionado por domínios pode ser considerada durante cada hospitalização por IC, com orientação para intervenções que possam diminuir riscos e desafios no cuidado de pacientes com IC e internações de repetição⁷⁰ (Figura 3).

Conclusão e perspectivas futuras

A IC continua sendo um desafio epidemiológico, clínico e financeiro para pacientes, prestadores de serviços médicos e gestores de saúde. O avanço nas terapias de IC tem prolongado a sobrevida dos pacientes, mas à custa de maior complexidade clínica e custo de cuidados. Mesmo quando o tratamento clínico é eficaz em reduzir readmissões por IC, não está claramente documentado se também há melhora nos resultados de sobrevida dos pacientes.⁷¹

Embora o suporte mecânico temporário tenha revolucionado o manejo do choque cardiogênico, a indisponibilidade de dados prospectivos baseados em ensaios clínicos randomizados robustos limita nossa compreensão sobre os riscos e benefícios dessa tecnologia para o paciente com internações de repetição. À medida que a experiência com o suporte de longa permanência aumenta, critérios e diretrizes para seleção de pacientes devem ser padronizados de modo a conter os custos do cuidado e melhorar os resultados

Artigo de Revisão

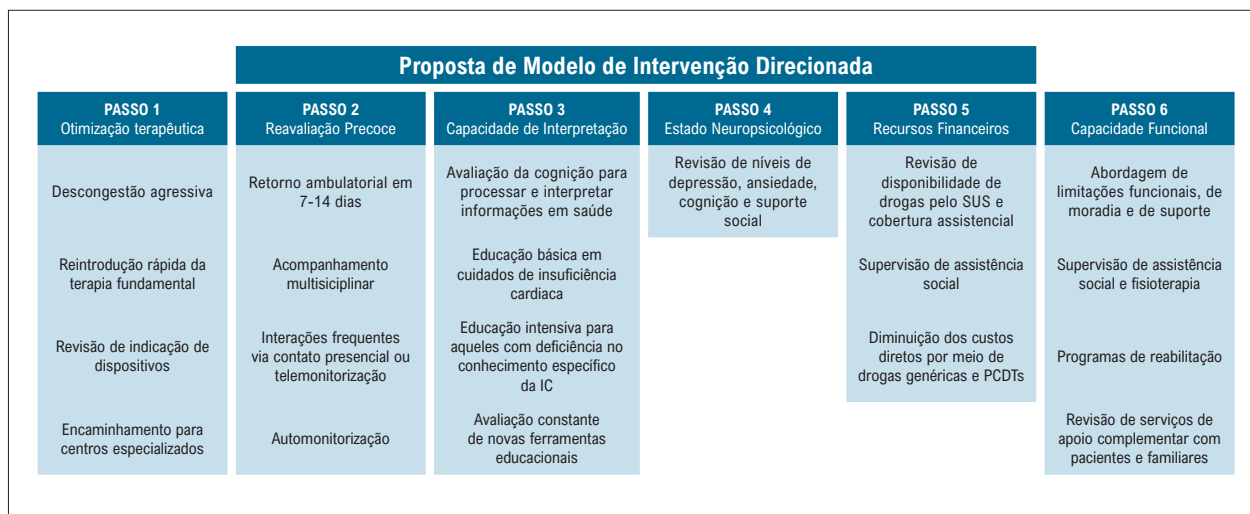


Figura 3 – Proposta de modelo de intervenção direcionada. Estratégia centrada no paciente para reduzir readmissões organizada em seis categorias que interligam o paciente e sua doença: otimização terapêutica, reavaliação precoce, capacidade de interpretação, estado neuropsicológico, recursos financeiros e capacidade funcional. Ao avaliar as deficiências em cada uma destas categorias, os sistemas hospitalares poderão direcionar seletivamente intervenções de forma mais eficiente para reduzir readmissões. IC: insuficiência cardíaca; PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Adaptado de Sperry et al.⁷⁰

pós-implante, mantendo os pacientes fora do ambiente hospitalar e com qualidade de vida. No transplante, o trabalho para expandir o *pool* de doadores deve continuar, ao mesmo tempo em que investimentos em pesquisa básica e translacional podem ajudar a melhorar a longevidade do enxerto. Pesquisas focadas na recuperação miocárdica são urgentemente necessárias, pois vias bioquímicas capazes de reverter, se não prevenir, a IC, mudariam radicalmente nossa abordagem ao cuidado. Por último, devemos continuar a integrar o cuidado paliativo centrado no paciente e baseado em sintomas em nosso paradigma de manejo da IC avançada, na tentativa de ajudar pacientes não apenas a viver mais tempo, mas a viver melhor.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Andrade FA, Monferdini L, Vieira JL

Referências

- Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, Ezekowitz JA, Lam CSP, Lund LH, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(4):413-24. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.023.
- Clark AL, Cherif M, McDonagh TA, Squire IB. In-Hospital Worsening Heart Failure: a Clinically Relevant Endpoint?. *ESC Heart Fail*. 2018;5(1):9-18. doi: 10.1002/ehf2.12195.
- Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: a Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.
- Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: a Review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):252-9. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5250.
- Ziaeian B, Fonarow GC. The Prevention of Hospital Readmissions in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(4):379-85. doi: 10.1016/j.pcad.2015.09.004.
- Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail*. 2020;13(6):e007132. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
- Albuquerque DC, Silva PGMB, Lopes RD, Hoffmann-Filho CR, Nogueira PR, Reis H, et al. In-Hospital Management and Long-term Clinical Outcomes and Adherence in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: Primary Results of the First Brazilian Registry of Heart Failure (BREATHE). *J Card Fail*. 2023;S1071-9164(23)00310-X. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.08.014.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

Potencial conflito de interesse

Dr. Jefferson Vieira declara remuneração para adjudicação de eventos clínicos pela ARO do Hospital Israelita Albert Einstein e remuneração para conferências pela AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim & Eli Lilly, Novartis, Bayer, Pfizer, Merck e Viatris.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores..

9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1757-80. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.
10. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-Year Follow-Up Outcomes and Differences Across Regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):613-25. doi: 10.1002/ehf.566.
11. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC Heart Fail*. 2020;8(7):523-36. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014.
12. Vaduganathan M, Fonarow GC, Gheorghiade M. Drug Therapy to Reduce Early Readmission Risk in Heart Failure: Ready for Prime Time?. *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):361-4. doi: 10.1016/j.jchf.2013.04.010.
13. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, Tolerability and Efficacy of Up-Titration of Guideline-Directed Medical Therapies for Acute Heart Failure (STRONG-HF): a Multinational, Open-Label, Randomised, Trial. *Lancet*. 2022;400(10367):1938-52. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
14. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and Clinical Outcome of Up-titration of ACE-Inhibitors and Beta-Blockers in Patients with Heart Failure: a Prospective European Study. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1883-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehx026.
15. Khan MS, Segar MW, Usman MS, Singh S, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Frailty, Guideline-Directed Medical Therapy, and Outcomes in HFrEF: from the GUIDE-IT Trial. *JACC Heart Fail*. 2022;10(4):266-75. doi: 10.1016/j.jchf.2021.12.004.
16. Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. doi: 10.1056/NEJM199702203360801.
17. Ahmed A, Boure RC, Fonarow GC, Patel K, Morgan CJ, Fleg JL, et al. Digoxin Use and Lower 30-Day all-Cause Readmission for Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure. *Am J Med*. 2014;127(1):61-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.08.027.
18. 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(21):1349-55. doi: 10.1056/NEJM199605233342101.
19. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical Effectiveness of Beta-Blockers in Heart Failure: Findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):184-92. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.031.
20. 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(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
21. Pitt B, Ferreira JP, Zannad F. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients with Heart Failure: Current Experience and Future Perspectives. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3(1):48-57. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw016.
22. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, et al. A Randomized Controlled Study of Finerenone vs. Eplerenone in Patients with Worsening Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus and/or Chronic Kidney Disease. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2105-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehv132.
23. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
24. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21. doi: 10.1056/NEJMoa030207.
25. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of Losartan Compared with Captopril on Mortality in Patients with Symptomatic Heart Failure: Randomised Trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02213-3.
26. 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. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
27. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
28. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93. doi: 10.1056/NEJMoa1915928.
29. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105-16. doi: 10.1056/NEJMoa2025797.
30. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
31. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: a Multinational Randomized Trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1.
32. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
33. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
34. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Baseline Characteristics of Patients with HF with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail*. 2022;10(3):184-97. doi: 10.1016/j.jchf.2021.11.006.
35. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes with Finerenone in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: the FIDELITY Pooled Analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777.
36. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
37. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Spironolactone in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
38. 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(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
39. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, et al. Ferric Carboxymaltose for Iron Deficiency at Discharge after Acute Heart Failure: a Multicentre, Double-Blind, Randomised, Controlled Trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.
40. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of Ferric Carboxymaltose on Hospitalisations and Mortality Rates in Iron-Deficient Heart Failure Patients: an Individual Patient Data Meta-Analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-33. doi: 10.1002/ehf.823.
41. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355.

Artigo de Revisão

42. Vukadinović D, Abdin A, Emrich I, Schulze PC, von Haehling S, Böhm M. Efficacy and Safety of Intravenous Iron Repletion in Patients with Heart Failure: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(7):954-66. doi: 10.1007/s00392-023-02207-2.
43. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous Ferric Derisomaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency in the UK (IRONMAN): an Investigator-Initiated, Prospective, Randomised, Open-Label, Blinded-Endpoint Trial. *Lancet*. 2022;400(10369):2199-209. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02083-9.
44. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA, et al. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2023;389(11):975-86. doi: 10.1056/NEJMoa2304968.
45. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
46. Hernandez GA, Blumer V, Arcay L, Monge J, Viles-Gonzalez JF, Lindenfeld J, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Inotrope-Dependent Heart Failure Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2018;6(9):734-42. doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.016.
47. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2307-18. doi: 10.1056/NEJMoa1806640.
48. Vieira JL, Ventura HO, Mehra MR. Mechanical Circulatory Support Devices in Advanced Heart Failure: 2020 and Beyond. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(5):630-9. doi: 10.1016/j.pcad.2020.09.003.
49. Vieira JL, Mehra MR. Heart Transplantation Candidacy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021;26(1):69-76. doi: 10.1097/MOT.0000000000000828.
50. Braga FGM, Vieira JL, Souza Neto JD, Calado G, Ferreira SMA, Bacal F, et al. Emerging Topics in Heart Failure: Contemporaneous Management of Advanced Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(6):1193-6. doi: 10.36660/abc.20201194.
51. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless Pulmonary Artery Haemodynamic Monitoring in Chronic Heart Failure: a Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
52. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring Guides Management to Reduce Decompensation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):935-44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
53. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, et al. Lower Rates of Heart Failure and All-Cause Hospitalizations During Pulmonary Artery Pressure-Guided Therapy for Ambulatory Heart Failure: One-Year Outcomes from the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(8):e006863. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006863.
54. Desai AS, Bhimaraj A, Bharmi R, Jermyn R, Bhatt K, Shavelle D, et al. Ambulatory Hemodynamic Monitoring Reduces Heart Failure Hospitalizations in "Real-World" Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(19):2357-65. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.009.
55. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA, et al. Efficacy of Telemedical Interventional Management in Patients with Heart Failure (TIM-HF2): a Randomised, Controlled, Parallel-Group, Unmasked Trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1047-57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31880-4.
56. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional Care Interventions to Prevent Readmissions for Persons with Heart Failure: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):774-84. doi: 10.7326/M14-0083.
57. Clarke M, Shah A, Sharma U. Systematic Review of Studies on Telemonitoring of Patients with Congestive Heart Failure: a Meta-Analysis. *J Telemed Telecare*. 2011;17(1):7-14. doi: 10.1258/jtt.2010.100113.
58. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, et al. Telemonitoring in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2301-9. doi: 10.1056/NEJMoa1010029.
59. Galinier M, Roubille F, Berdague P, Brierre G, Cantie P, Dary P, et al. Telemonitoring versus Standard Care in Heart Failure: A Randomised Multicentre Trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):985-94. doi: 10.1002/ehf.1906.
60. Fonarow GC. Biomarker-Guided vs Guideline-Directed Titration of Medical Therapy for Heart Failure. *JAMA*. 2017;318(8):707-8. doi: 10.1001/jama.2017.10540.
61. Davarzani N, Sanders-van Wijk S, Karel J, Maeder MT, Leibundgut G, Gutmann M, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure Reduces Repeated Hospitalizations-Results from TIME-CHF. *J Card Fail*. 2017;23(5):382-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2017.02.001.
62. Hendricks S, Dykun I, Balcer B, Totzeck M, Rassaf T, Mahabadi AA. Higher BNP/NT-Pro BNP Levels Stratify Prognosis Equally Well in Patients with and without Heart Failure: a Meta-Analysis. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):3198-209. doi: 10.1002/ehf2.14019.
63. Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to Reduce 30-Day Rehospitalization: a Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):520-8. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00008.
64. Vieira JL, Sobral MGV, Florêncio RS, Alves VM, Vasconcelos GG, Almeida GPL et al. Lessons Learned by a Multidisciplinary Heart Failure Clinic In The Midst Of A Pandemic. *ABC Heart Fail Cardiomyop*. 2021;1(1):67-69. doi:10.36660/abchf.20210012.
65. Psotka MA, Fonarow GC, Allen LA, Joynt Maddox KE, Fiuzat M, Heidenreich P, et al. The Hospital Readmissions Reduction Program: Nationwide Perspectives and Recommendations: a JACC: Heart Failure Position Paper. *JACC Heart Fail*. 2020;8(1):1-11. doi: 10.1016/j.jchf.2019.07.012.
66. Goldgrab D, Balakumaran K, Kim MJ, Tabatabai SR. Updates in Heart Failure 30-Day Readmission Prevention. *Heart Fail Rev*. 2019;24(2):177-87. doi: 10.1007/s10741-018-9754-4.
67. Fisher ES, McClellan MB, Safran DG. Building the Path to Accountable Care. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2445-7. doi: 10.1056/NEJMp1112442.
68. Joynt KE, Figueroa JE, Oray J, Jha AK. Opinions on the Hospital Readmission Reduction Program: Results of a National Survey of Hospital Leaders. *Am J Manag Care*. 2016;22(8):e287-94.
69. Desai AS, Claggett B, Pfeffer MA, Bello N, Finn PV, Granger CB, et al. Influence of Hospitalization for Cardiovascular versus Noncardiovascular Reasons on Subsequent Mortality in Patients with Chronic Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):895-902. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001567.
70. Sperry BW, Ruiz G, Najjar SS. Hospital Readmission in Heart Failure, a Novel Analysis of a Longstanding Problem. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):251-8. doi: 10.1007/s10741-014-9459-2.
71. Dharmarajan K, Wang Y, Lin Z, Normand ST, Ross JS, Horwitz LJ, et al. Association of Changing Hospital Readmission Rates with Mortality Rates after Hospital Discharge. *JAMA*. 2017;318(3):270-8. doi: 10.1001/jama.2017.8444.
72. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, Ezekowitz JA, Filippatos G, Gustafsson F, et al. Management of Worsening Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: JACC Focus Seminar 3/3. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(6):559-71. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.057.
73. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons