

FLUXOGRAMA DE DECISÃO DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS

Atualização de 2021 do fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2017 para otimização do tratamento de insuficiência cardíaca: respostas a 10 questões fundamentais sobre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida



Um relatório do Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções do *American College of Cardiology*

**Comitê de
Redação**

Thomas M. Maddox, MD, MSc, FACC, *Presidente*
James L. Januzzi Jr., MD, FACC, *Vice-presidente*

Larry A. Allen, MD, MHS, FACC
Khadijah Breathett, MD, MS, FACC
Javed Butler, MD, MBA, MPH, FACC
Leslie L. Davis, PhD, RN, ANP-BC, FACC
Gregg C. Fonarow, MD, FACC
Nasrien E. Ibrahim, MD, FACC

JoAnn Lindenfeld, MD, FACC
Frederick A. Masoudi, MD, MSPH, FACC
Shweta R. Motiwala, MD, MPH
Estefania Oliveros, MD, MSc
J. Herbert Patterson, PharmD
Mary Norine Walsh, MD, MACC
Alan Wasserman, MD, FACC
Clyde W. Yancy, MD, MSc, MACC
Quentin R. Youmans, MD

**Comitê de
Supervisão do
Conjunto de
Soluções**

Ty J. Gluckman, MD, FACC, *Presidente*
Niti R. Aggarwal, MD, FACC
Nicole M. Bhavre, MD, FACC
Gregory J. Dehmer, MD, MACC
Olivia N. Gilbert, MD, MSc, FACC

Chayakrit Krittanawong, MD
Dharam J. Kumbhani, MD, SM, FACC
Javier A. Sala-Mercado, MD, PhD
David E. Winchester, MD, MS, FACC
Martha Gulati, MD, MS, FACC — *Ex Officio*

Este documento foi aprovado pelo Comitê de Aprovação de Políticas Clínicas do *American College of Cardiology* em novembro de 2020.

O *American College of Cardiology* solicita que a versão original deste documento seja citada da seguinte forma: Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW, Youmans QR. Atualização de 2021 do fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2017 para otimização do tratamento de insuficiência cardíaca: respostas a 10 questões fundamentais sobre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Um relatório do Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções do *American College of Cardiology*. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:772-810.

Cópias: este documento está disponível no site do *American College of Cardiology* (<http://www.acc.org>). Para obter cópias deste documento, entre em contato com o Departamento de Reimpressão da Elsevier Inc. por fax (212 633-3820) ou por e-mail (reprints@elsevier.com).

Permissões: Não é permitido fazer cópias múltiplas, modificar, alterar, aprimorar e/ou distribuir este documento sem a permissão expressa do *American College of Cardiology*. As solicitações podem ser feitas on-line, no site da Elsevier (<https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>).

SUMÁRIO

PREFÁCIO	773	5.5. Como aprimorar a adesão	794
RESUMO	774	5.5.1. Não adesão à medicação.	794
1. INTRODUÇÃO	774	5.5.2. Abordagens gerais para aprimorar a adesão	794
2. MÉTODOS	775	5.5.3. Sistema e política de promoção à adesão.	796
3. SUPOSIÇÕES E DEFINIÇÕES	776	5.6. O que é necessário em coortes de pacientes específicos: afro-americanos, idosos e pessoas frágeis	796
3.1. Suposições de clínica geral	776	5.7. Como fazer o manejo do custo de seus pacientes e o acesso a medicamentos para IC	797
3.2. Definições	776	5.8. Como fazer o manejo da complexidade crescente da IC.....	798
4. GRÁFICO DE RESUMO DO FLUXOGRAMA	776	5.9. Como fazer o manejo de comorbidades comuns	800
5. DESCRIÇÃO E JUSTIFICATIVA: RESPOSTAS A 10 QUESTÕES FUNDAMENTAIS SOBRE IC	777	5.10. Como integrar cuidados paliativos e a transição para cuidados terminais.....	800
5.1. Como iniciar, adicionar ou mudar para uma nova terapia orientada por diretrizes baseada em evidências para ICfEr.....	777	6. DISCUSSÕES E IMPLICAÇÕES DO FLUXOGRAMA ..	802
5.1.1. Início da TMOD	779	PRESIDENTE E EQUIPE DO ACC	802
5.1.2. Inibidores dos receptores de angiotensina- neprilisina	781	APÊNDICE 1	
5.1.3. Início de um IRAN <i>de novo</i> sem exposição prévia a IECA ou BRA	784	Relações dos autores com a indústria e outras entidades (RELEVANTES).....	807
5.1.4. Ivabradina	785	APÊNDICE 2	
5.1.5. Inibidores do cotransportador de sódio- glicose-2	786	Informações dos revisores	809
5.1.6. Algoritmo do fluxograma de consenso para início e titulação de terapias de ICfEr.....	787	APÊNDICE 3	
5.1.7. Regurgitação mitral grave e uso de reparo da válvula mitral por cateter.....	787	Abreviaturas.....	810
5.1.8. Pacientes para os quais novas terapias não podem ser indicadas	787	PREFÁCIO	
5.2. Como alcançar a terapia ideal com vários medicamentos para IC, incluindo avaliação clínica aumentada que pode desencadear alterações adicionais na TMOD (por exemplo, dados de imagem, biomarcadores e pressões de enchimento) ..	787	<i>O American College of Cardiology (ACC) tem um longo</i> histórico de desenvolvimento de documentos (por exemplo, fluxogramas de decisão, declarações de políticas de saúde, critérios de uso apropriados) para fornecer aos membros orientações sobre tópicos clínicos e não clínicos relevantes para o cuidado cardiovascular. Na maioria das circunstân- cias, esses documentos foram criados para complementar as diretrizes de prática clínica e informar os médicos sobre as áreas em que as evidências podem ser novas e estar evoluindo ou em que os dados suficientes podem ser mais limitados. Apesar disso, ainda há inúmeras lacunas no cuidado, com destaque para a necessidade de processos mais simplifi- cados e eficientes para implementar as melhores práticas e melhorar o cuidado ao paciente.	
5.2.1. Doses-alvo	787	O ponto central do plano estratégico do ACC é gerar “co- nhecimento acionável” – um conceito que enfatiza a facilidade de consumo, compartilhamento, integração e atualização das informações clínicas. Nesse sentido, o ACC evoluiu do desen- volvimento de documentos isolados para o desenvolvimento de “conjuntos de soluções” integrados. Conjuntos de soluções são grupos de atividades intimamente relacionadas, políticas,	
5.2.2. Barreiras à titulação de medicamentos	788		
5.2.3. Avaliação clínica	789		
5.2.4. Exames de imagem: quando solicitar um ecocardiograma.....	789		
5.2.5. Biomarcadores: quando solicitar peptídeos natriuréticos.....	791		
5.2.6. Avaliação da pressão de enchimento: quando e como medir as pressões de enchimento	792		
5.3. Quando consultar um especialista em IC	792		
5.4. Como enfrentar os desafios da coordenação de cuidados.....	792		

aplicativos móveis, suporte à decisão e outras ferramentas necessárias para transformar os cuidados e/ou melhorar a saúde cardiológica. Os conjuntos de soluções abordam as principais questões enfrentadas pelas equipes de atendimento e tentam fornecer orientações práticas a serem aplicadas no local de atendimento. Eles utilizam métodos estabelecidos e emergentes para disseminar informações sobre doenças cardiovasculares e seu respectivo manejo. O sucesso dos conjuntos de soluções baseia-se firmemente na capacidade de ter um impacto mensurável na prestação de cuidados. Como os conjuntos de soluções refletem as evidências atuais e as lacunas contínuas no cuidado, os conteúdos associados serão refinados ao longo do tempo para melhor atender às alterações das evidências e às necessidades dos membros.

Os fluxogramas de decisão do consenso de especialistas (*expert consensus decision pathways*, ECDPs) representam um componente-chave dos conjuntos de soluções. A metodologia dos ECDPs baseia-se na criação de um grupo de especialistas clínicos para desenvolver conteúdo que aborde as principais questões enfrentadas por nossos membros em uma variedade de tópicos clínicos de alto valor (1). Esse conteúdo é usado para informar o desenvolvimento de várias ferramentas que aceleram o uso em tempo real da política clínica no local de atendimento. Os fluxogramas de decisão não pretendem fornecer uma única resposta correta; em vez disso, incentivam os médicos a fazer perguntas e considerar fatores importantes ao definir planos de tratamento para seus pacientes. Sempre que apropriado, os ECDPs buscam fornecer uma articulação unificada de diretrizes de prática clínica, critérios de uso apropriados e outras políticas clínicas relacionadas do ACC. Em alguns casos, os tópicos incluídos serão abordados em diretrizes de prática clínica subsequentes à medida que a base de evidências evolui. Em outros casos, servirão como política autônoma.

*Ty J. Gluckman, MD, FACC
Presidente, Comitê de Supervisão do
Conjunto de Soluções do ACC*

RESUMO

O fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2017 para a otimização do tratamento da insuficiência cardíaca foi criado para fornecer um recurso prático e simplificado para médicos que gerenciam pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) (2). O ECDP de 2017 foi baseado nas diretrizes de 2013 da ACCF/*American Heart Association* (AHA) para o manejo da insuficiência cardíaca e na atualização focada de 2017 das diretrizes de 2013 do ACC/AHA/*Heart Failure Society of America* (HFSA) (3,4). O ECDP de 2017 forneceu orientações sobre a introdução de inúmeras terapias baseadas em evidências, aprimorando a adesão, superando barreiras de tratamento, reconhecendo contraindicações e situações para as quais a quantidade de dados é pequena, oferecendo terapias caras, tratando coortes especiais e fazendo a transição para os cuidados paliativos. Em vez de gerar um texto extenso, o documento fornece dicas práticas, tabelas e figuras

para esclarecer as etapas, ferramentas e ressalvas necessárias para tratar com sucesso e com agilidade os pacientes com ICFER. Muitas das questões essenciais abordadas no ECDP não eram o cerne dos ensaios clínicos; em vez disso, elas representam os desafios da prática clínica.

Desde o ECDP de 2017, surgiram novas terapias para ICFER que expandem o arsenal para o tratamento de pacientes com ICFER. Em especial, o surgimento de inibidores dos receptores de angiotensina-neprilisina (IRANs), inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) e a terapia percutânea para regurgitação mitral (RM) representam avanços significativos no tratamento de ICFER. Assim, justifica-se uma atualização focada do ECDP de 2017 que incorpore esses avanços nas recomendações. Essa atualização pode servir como orientação provisória para os médicos enquanto aguarda-se pela atualização abrangente e definitiva das diretrizes de insuficiência cardíaca (IC) em desenvolvimento pelo ACC. O tratamento da ICFER pode ser um grande peso, e muitas oportunidades de aprimorar os desfechos dos pacientes estão sendo perdidas. Esperamos que esse ECDP agilize os cuidados para obter os melhores desfechos possíveis para pacientes com IC.

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de IC está aumentando rapidamente (5). Além disso, a IC é uma doença que consome recursos substanciais de saúde, inflige morbimortalidade considerável e afeta muito a qualidade de vida. Houve avanços importantes que redefiniram as oportunidades de mudar a história natural da doença com uma ampla variedade de terapias médicas, dispositivos e estratégias de cuidado.

O objetivo desta atualização focada do ECDP é complementar o ECDP de 2017 com dados de estudos que estão surgindo e continuar a fornecer orientações práticas e sucintas para o tratamento de pacientes com ICFER. O formato das 10 questões fundamentais no ECDP de 2017 foi preservado, e os algoritmos e tabelas de tratamento associados foram atualizados para acomodar essa nova evidência em evolução.

Dez questões fundamentais sobre ICFER

1. Como iniciar, adicionar ou mudar terapias para novos tratamentos orientados por diretrizes baseadas em evidências para ICFER.
2. Como obter a terapia ideal com vários medicamentos para IC, incluindo avaliação clínica aumentada (por exemplo, dados de imagem, biomarcadores e pressões de enchimento) que podem desencadear mudanças adicionais na terapia orientada por diretrizes.
3. Quando consultar um especialista em IC.
4. Como enfrentar os desafios da coordenação de cuidados.
5. Como melhorar a adesão à medicação.
6. O que é necessário em coortes de pacientes específicos: afro-americanos, idosos e pessoas frágeis.
7. Como fazer o manejo do custo de seus pacientes e o acesso a medicamentos para IC.

8. Como fazer o manejo da complexidade crescente da IC.
9. Como fazer o manejo de comorbidades comuns.
10. Como integrar os cuidados paliativos e a transição para os cuidados terminais.

2. MÉTODOS

O ECDP original do ACC de 2017 foi elaborado usando um formato estruturado que foi criado após o lançamento das atualizações focadas de 2016 e 2017 do ACC/AHA/HFSA e das diretrizes para IC de 2013 do ACCF/AHA (2,4,6). A evolução desse ECDP envolveu o desenvolvimento de questões para identificar lacunas nas evidências e convocar um painel multidisciplinar de partes interessadas que fizeram uma revisão de literatura para agregar evidências relevantes que abordassem os cuidados contemporâneos da IC. Nesse momento, as referências foram analisadas separadamente pelo Presidente e pelo Vice-presidente do ECDP, e foi elaborado um compêndio. Foram fornecidas cópias impressas das referências a cada membro do painel antes de uma reunião de mesa redonda realizada ao vivo em 19 de julho de 2016, na *ACC Heart House*. Entre os participantes da mesa redonda de IC, estavam cardiologistas, internistas, médicos de emergência, hospitalistas, enfermeiras, representantes de grupos de defesa de pacientes, farmacêuticos, pesquisadores em treinamento, especialistas em melhoria da qualidade, epidemiologistas e bioestatísticos.

Desde a publicação do ECDP de 2017, foram relatados vários ensaios clínicos, fornecendo conhecimentos atualizados para informar o manejo clínico de pacientes com ICFer. Além disso, agora há mais conhecimento disponível em relação a biomarcadores e exames por imagens, manejo de comorbidades e mitigação de dificuldades encontradas na coordenação de cuidados. Por último, o impacto considerável da pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) no manejo ambulatorial de doenças crônicas como a ICFer justifica a sua inclusão neste documento.

Para abordar esses dados mais recentes e entender como eles se relacionam com a lógica anterior para o manejo clínico da ICFer, o ACC convocou discussões estruturadas para abordar novas terapias, perguntas não respondidas, adesão e estratégias de implementação. A faculdade também convocou painéis de discussão multidisciplinares, os quais foram arquivados para distribuição on-line (<https://www.acc.org/tools-and-practice-support/quality-programs/succeed-in-managing-heart-failure-initiative/emerging-strategies-for-heart-failure-roundtable>). Com base nessas discussões, foi formado um comitê de redação para fornecer orientação prática para abordar as lacunas dos cuidados relacionados ao manejo ideal do tratamento da IC. Para esta atualização de 2021, o comitê de redação se reuniu em meados de 2020 via teleconferências confidenciais apenas com a presença dos membros do comitê de redação e da equipe do ACC. Quando o Presidente e o Vice-presidente consideraram necessário o consenso dentro do comitê de redação, foi implementada uma votação nominal ou uma cédula gerada por

e-mail. Prevalencia a maioria simples, e, em caso de empate, a prerrogativa do Presidente conciliava a decisão final.

O processo formal de revisão por pares foi concluído de acordo com a política do ACC e incluiu um período de participação pública para obter mais comentários. Após a reconciliação de todos os comentários, este documento foi aprovado para publicação pelo Comitê de Aprovação de Políticas Clínicas.

O ACC e o Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções (SSOC) reconhecem a importância de evitar relações com a indústria (RWI) reais ou percebidas ou outras entidades que possam afetar a política clínica. O ACC mantém um banco de dados que rastreia todos os relacionamentos relevantes de membros do ACC e pessoas que participam de suas atividades, incluindo aqueles envolvidos no desenvolvimento de ECDPs. Os ECDPs seguem a política de RWI do ACC para determinar o que constitui uma relação relevante, com verificação adicional do SSOC.

Os grupos de redação do ECDP devem ser presididos ou copresididos por um indivíduo sem RWI relevante. Ainda que os vice-presidentes e membros do grupo de redação possam ter uma RWI relevante, eles devem constituir <50% do grupo de redação. Há divulgações relevantes para o grupo de redatores, revisores externos e membros do SSOC nos [Apêndices 1 e 2](#). Para garantir a transparência total, há uma lista completa de informações de divulgação, incluindo relações não pertinentes a esse documento, disponível no [Apêndice Suplementar 1](#). Os participantes são desencorajados a ter RWI relevantes durante o processo de redação.

3. PRESSUPOSTOS E DEFINIÇÕES

Para limitar as inconsistências de interpretação, suposições específicas (por exemplo, efeitos do tratamento em populações variadas) foram levadas em consideração pelo grupo de redação no desenvolvimento do ECDP. As referências são fornecidas quando aplicável ou apropriado.

3.1. Suposições de clínica geral

1. Embora muitos tópicos sejam generalizáveis a todos os pacientes com IC, esse empenho e as recomendações de fluxogramas de decisão têm como foco os pacientes com ICFer.
2. Embora algumas das recomendações possam ser relevantes para pacientes internados com IC aguda ou para aqueles com frações de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVEs) superiores a 40%, este documento se concentra principalmente no manejo de pacientes com ICFer ambulatorial crônica com FEVE $\leq 40\%$.
3. O comitê de redação de consenso de especialistas endossa as abordagens baseadas em evidências para a terapia e o manejo de IC enumeradas nas diretrizes para IC de 2013 do ACC/AHA (3) e nas atualizações subsequentes de 2016 e 2017 do ACC/AHA/ICSA (4,6).
4. Esses algoritmos presumem que o médico entrará em contato com um farmacêutico, um cardiologista, um especialista

em IC e/ou um programa de manejo de doenças e/ou outros especialistas médicos relevantes (por exemplo, endocrinologistas ou nefrologistas) em busca das informações necessárias para orientar o manejo clínico.

5. Em todos os casos, as preferências e os valores dos pacientes, em conjunto com o julgamento clínico baseado em evidências, devem orientar a tomada de decisão clínica.
6. A qualquer momento, as sugestões e os algoritmos aqui presentes podem ser substituídos por novos dados.

3.2. Definições

Estágios de IC de ACC/AHA:

- Estágio A: com alto risco de IC, mas sem cardiopatia estrutural ou sintomas de IC.
- Estágio B: cardiopatia estrutural, mas sem sinais ou sintomas de IC.
- Estágio C: cardiopatia estrutural com sintomas prévios ou atuais de IC.
- Estágio D: IC refratária que requer intervenções especializadas.

TMOD: terapia médica orientada por diretrizes, representando opções de tratamento corroboradas para uso em diretrizes de prática clínica.

ICFER: diagnóstico clínico de IC e FEVE $\leq 40\%$.

Classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA):

- Classe I: sem limitação de atividade física. A atividade física comum não causa sintomas de IC.
- Classe II: limitação leve de atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física normal causa sintomas de IC.
- Classe III: limitação acentuada de atividade física. Confortável em repouso, mas pouca atividade física causa sintomas de IC.
- Classe IV: incapaz de realizar qualquer atividade física sem sintomas de IC ou com sintomas de IC em repouso.

Terapia ideal: tratamento fornecido com dose-alvo ou dose mais alta tolerada para um determinado paciente.

Dose-alvo: doses indicadas em ensaios clínicos.

4. GRÁFICO DE RESUMO DO FLUXOGRAMA

A [Figura 1](#) é uma atualização do Gráfico de resumo do ECDP do ACC de 2017, delineando as 10 questões fundamentais sobre a ICfEr.

5. DESCRIÇÃO E JUSTIFICATIVA: RESPOSTAS A 10 QUESTÕES FUNDAMENTAIS SOBRE IC

5.1. Como iniciar, adicionar ou mudar para uma nova terapia orientada por diretrizes baseada em evidências para ICfEr

As terapias estabelecidas para ICfEr crônica incluem IRANs, inibidores da enzima conversora de angiotensina

(IECAs), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), betabloqueadores, diuréticos de alça, antagonistas de aldosterona, hidralazina/dinitrato de isossorbida (HYD/ISDN) e ivabradina, um canal I_f bloqueador altamente seletivo para a corrente do marca-passo do nó sinoatrial. Em ensaios clínicos randomizados, todas essas terapias (com exceção dos diuréticos de alça) demonstraram melhorar os sintomas, reduzir as internações e/ou prolongar a sobrevida (3). O uso de digoxina como tratamento para ICfEr carece de novos dados; a maior parte de seu uso no manejo da ICfEr moderna foca em seu papel como agente de controle da frequência da fibrilação atrial (FA) em pessoas com pressão arterial baixa.

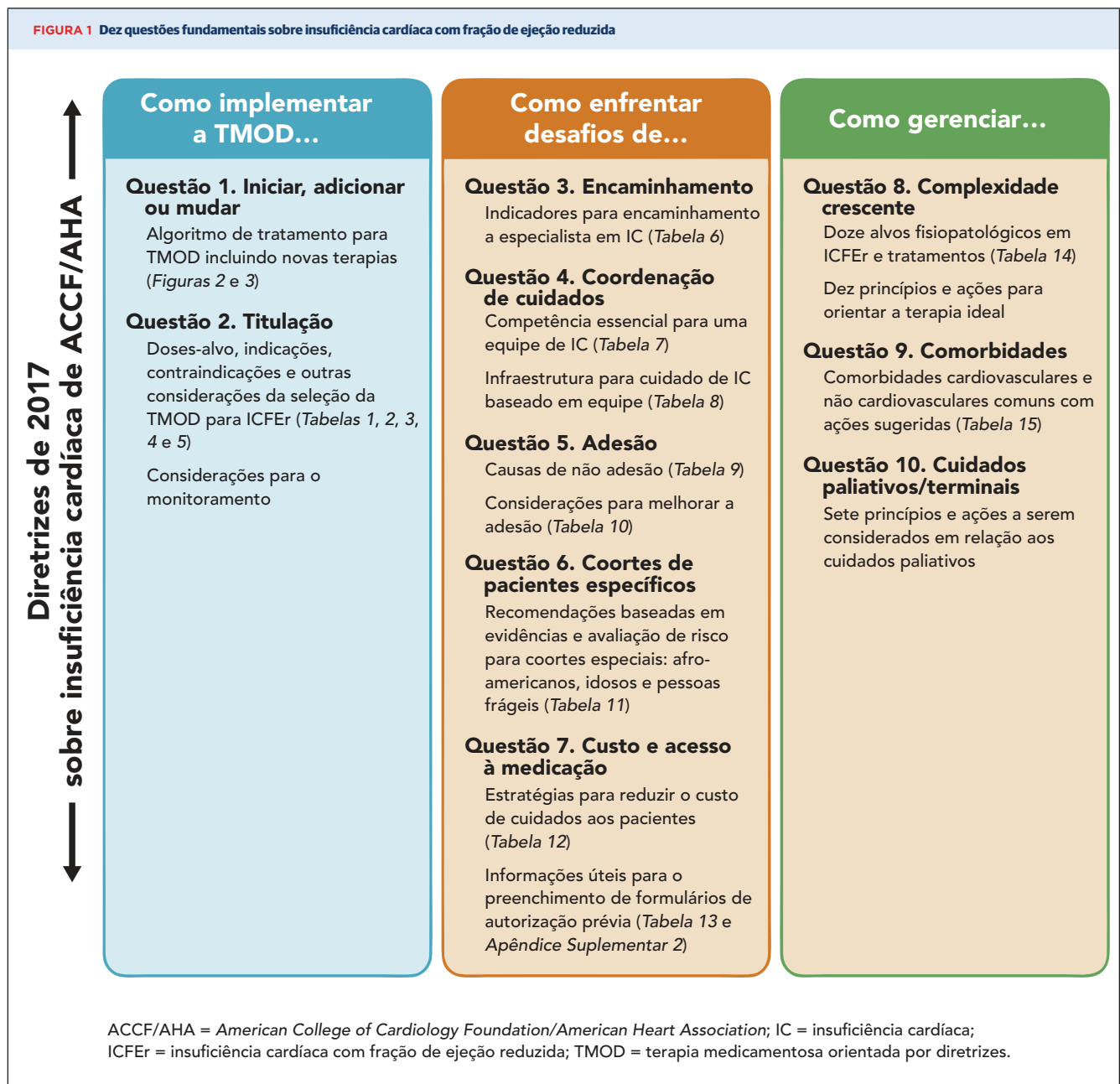
Após a publicação do ECDP de 2017 com foco na otimização da terapia para ICfEr, mais dados surgiram para corroborar uma função maior para IRANs em pacientes com ICfEr. Esses dados incluem seu uso como uma terapia *de novo* em alguns pacientes virgens para terapias com IECA ou BRA (7-10), evidência de melhora rápida nas medidas de desfechos relatados pelo paciente (por exemplo, sintomas, funcionamento físico e qualidade de vida) e a demonstração de um efeito de remodelação reversa dos IRANs em ICfEr crônica, independente da terapia de base com IECAs/BRAs (11). Ainda não está claro se o início *de novo* é melhor para todos os pacientes com ICfEr (como aqueles com hipotensão ou IC muito avançada), e reconhecemos os desafios de acesso para alguns pacientes no que concerne a cobertura do pagador e custos associados de IRANs.

Outro desenvolvimento importante desde a publicação do ECDP de 2017 é a aprovação pela *Food and Drug Administration* de um candidato a inibidor de SGLT2 e sua adição ao arsenal de medicamentos disponíveis para o tratamento de pacientes com ICfEr. No ensaio clínico DAPA-HF (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening HF or CV Death in Patients with Chronic HF/Estudo para Avaliar o Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Piora de IC ou Morte Cardiovascular em Pacientes com IC Crônica*), a dapagliflozina demonstrou uma redução na morte cardiovascular e internação por IC em pacientes com e sem diabetes tipo 2 (DM2) (12). Além disso, o ensaio clínico EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic HFrEF/Ensaio Clínico sobre Desfecho de Empagliflozina em Pacientes com ICfEr Crônica*) demonstrou uma redução na internação por IC/morte cardiovascular devido ao tratamento com empagliflozina em pacientes com ICfEr com e sem diabetes (13). Dessa forma, fica claro que os inibidores SGLT2 exibem um efeito de classe benéfico em pacientes com ICfEr.

À luz desses desenvolvimentos, foi considerado importante ter uma atualização sobre quando e como adicionar, mudar e titular todas as terapias de ICfEr para a dose máxima tolerada e a dose-alvo ideal ([Figura 1, Tabela 1](#)).

A IC é uma síndrome complexa tipicamente associada a várias comorbidades, de modo que a maioria dos pacientes toma vários medicamentos. Nenhum ensaio clínico avaliou

FIGURA 1 Dez questões fundamentais sobre insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida



especificamente o potencial de maior benefício ou risco excessivo das terapias indicadas entre pacientes com multimorbidade. Para avaliar a tolerabilidade dos medicamentos e a melhor a trajetória da IC, muitas vezes é necessário que os pacientes tenham seguimentos mais frequentes, especialmente após o início ou a titulação da terapia.

5.1.1. Iniciar TMOD

As recomendações para iniciar a TMOD em um paciente com um novo diagnóstico de ICFer sintomática são detalhadas na Figura 2.

Em um paciente com ICFer em Estágio C de início recente, uma dúvida comum é entre iniciar primeiro com um betabloqueador ou um inibidor do sistema renina-angiotensina (IRAN/IECA/BRA). O comitê de redação recomenda que se inicie com um IRAN/IECA/BRA ou um betabloqueador. Em alguns casos, pode-se iniciar com um IRAN/IECA/BRA e um betabloqueador ao mesmo tempo. Independentemente da sequência de início, ambas as classes de agentes devem ser tituladas para a dose máxima tolerada ou a dose-alvo em tempo hábil (por exemplo, a cada 2 semanas). Geralmente, o início com um IRAN/IECA/BRA (Tabela 1, Figuras 2 e 3) tem

TABELA 1 Dose inicial e dose-alvo de TMOD selecionada e novas terapias para IC (escolha e periodicidade de cada terapia e em quem elas devem ser adicionadas discutidas no texto)*

	Dose inicial	Dose-alvo
Betabloqueadores		
Bisoprolol	1,25 mg uma vez ao dia	10 mg uma vez ao dia
Carvedilol	3,125 mg duas vezes ao dia	25 mg duas vezes ao dia para peso <85 kg e 50 mg duas vezes ao dia para peso ≥85 kg
Succinato de metoprolol	12,5 a 25 mg duas vezes ao dia	200 mg/dia
IRANs		
Sacubitril/valsartana	24/26 mg a 49/51 mg duas vezes ao dia	97/103 mg duas vezes ao dia
IECAs		
Captopril	6,25 mg três vezes ao dia	50 mg três vezes ao dia
Enalapril	2,5 mg duas vezes ao dia	10 a 20 mg duas vezes ao dia
Lisinopril	2,5 a 5 mg/dia	20 a 40 mg/dia
Ramipril	1,25 mg/dia	10 mg/dia
BRAs		
Candesartan	4 a 8 mg/dia	32 mg/dia
Losartan	25 a 50 mg/dia	150 mg/dia
Valsartana	40 mg duas vezes ao dia	160 mg duas vezes ao dia
Antagonistas da aldosterona		
Eplerenona	25 mg/dia	50 mg/dia
Espironolactona	12,5 a 25 mg duas vezes ao dia	25 a 50 mg/dia
Inibidores do SGLT2		
Dapagliflozina	10 mg/dia	10 mg/dia
Empagliflozina	10 mg/dia	10 mg/dia
Vasodilatadores		
Hidralazina	25 mg três vezes ao dia	75 mg três vezes ao dia
Dinitrato de isossorbida [†]	20 mg três vezes ao dia	40 mg três vezes ao dia
Combinação de dose fixa de dinitrato de isossorbida/hidralazina [‡]	20/37,5 mg (1 comprimido) três vezes ao dia	2 comprimidos três vezes ao dia
Ivabradina		
Ivabradina	2,5 a 5 mg duas vezes ao dia	Titulação para frequência cardíaca de 50 a 60 batimentos/min Dose máxima de 7,5 mg duas vezes ao dia

*A digoxina continua indicada para ICFer, mas não há dados contemporâneos que justifiquem comentários adicionais neste documento. O leitor é encaminhado para declarações de diretrizes já disponíveis (3).

†O mononitrato de isossorbida não é recomendado pelas diretrizes de ACC/AHA/HFSA.

‡As diretrizes ACC/AHA/HFSA levam em consideração a combinação de dose fixa ou a combinação separada de dinitrato de isossorbida e hidralazina como terapia adequada direcionada a diretrizes para IC.

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; HFSA = Heart Failure Society of America; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilisina; IC = insuficiência cardíaca; ICFer = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose-2; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

uma tolerância melhor quando o paciente ainda está congestionado (“úmido”), enquanto os betabloqueadores têm uma tolerância melhor quando o paciente está menos congestionado (“seco”) e com uma frequência cardíaca de repouso adequada. Os betabloqueadores não devem ser iniciados em pacientes com sinais ou sintomas descompensados. Apenas betabloqueadores baseados em evidências devem ser usados em pacientes com ICFer (Tabela 1, Figuras 2 e 3). A titulação de IRANs/IECAs/BRAs e betabloqueadores é discutida na Seção 5.2. Com dados de ensaios clínicos recentes corroborando o uso de inibidores de SGLT2 em um espectro razoavelmente amplo de gravidade de ICFer, a adição dessa classe

de terapia aos regimes de pacientes com ICFer proporciona melhorias nos desfechos clínicos e nas medidas de desfechos relatados pelo paciente.

5.1.2. Inibidores dos receptores de angiotensina-neprilisina

A neprilisina, também conhecida como endopeptidase neutra, é uma metaloprotease dependente de zinco que inativa vários peptídeos vasoativos, incluindo os peptídeos natriuréticos, adrenomedulina, bradicinina e substância P, cada um com um papel importante na patogênese e progressão da IC (14). Como a angiotensina II também é um substrato da neprilisina, os inibidores da neprilisina aumentam os níveis de

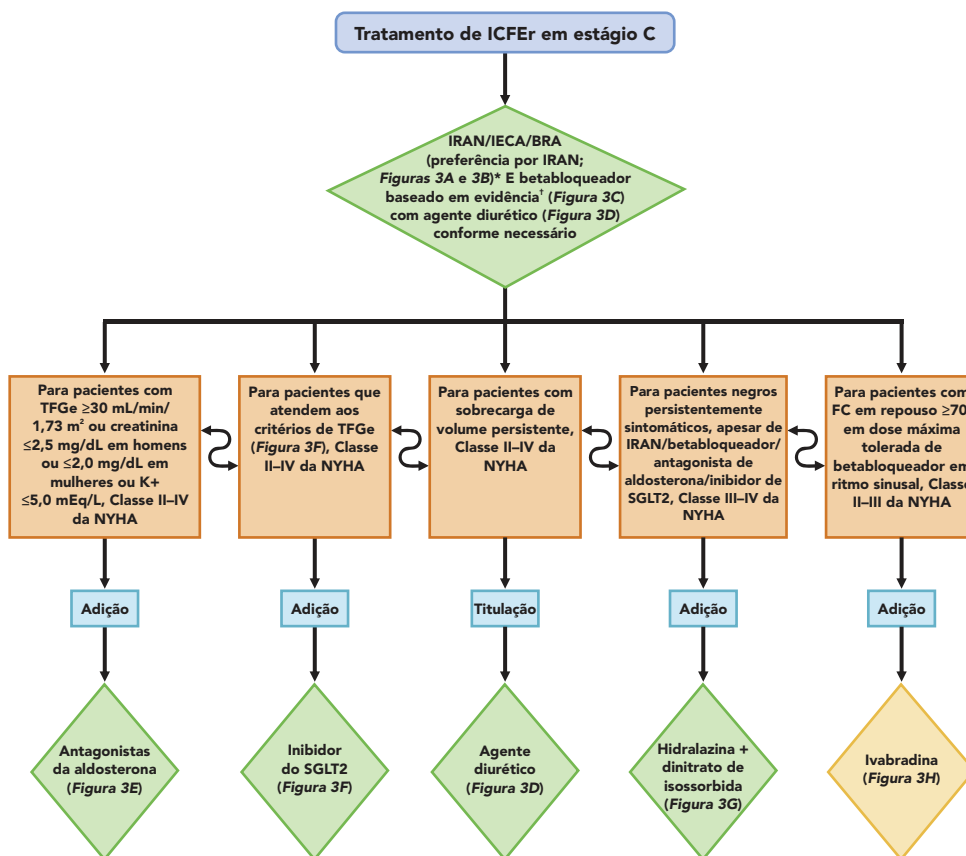
angiotensina, o que explica a razão para a coadministração de um BRA. Os inibidores da neprilisina não são combinados com um IECA devido ao maior risco de angioedema (15).

O sacubitril/valsartana (16,17) foi testado entre pacientes com ICFer crônica em um ensaio clínico randomizado chamado PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF*/Comparação Prospectiva de IRAN com IECA para Determinar Mortalidade e Morbidade Global na IC). O ensaio envolveu pacientes com sintomas de Classe II a IV da NYHA com fração de ejeção (FE) $\leq 40\%$ (modificada para $\leq 35\%$ em 1 ano no ensaio), estáveis em doses de IECAs/BRAs e em outras TMOs de base. Foram excluídos pacientes com histórico de angioedema, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)

<30 mL/min/1,73 m², hipotensão sintomática ou pressão arterial sistólica <100 mmHg ou IC descompensada atual. O ensaio começou com um período de execução sequencial para garantir que todos os pacientes randomizados conseguissem tolerar as doses-alvo de sacubitril/valsartana e do comparador enalapril. Dos 10.513 candidatos selecionados, 2.079 não foram randomizados devido à incapacidade de passar por terapia de dose-alvo com enalapril ou sacubitril/valsartana. A maioria dos pacientes inscritos no PARADIGM-HF tinha sintomas de Classe II a III da NYHA (<100 pacientes com sintomas de Classe IV da NYHA).

O PARADIGM-HF demonstrou uma redução absoluta de 4,7% no desfecho primário de morte cardiovascular ou internação por IC (razão de risco: 0,80; intervalo de confiança

FIGURA 2 Algoritmo de tratamento para terapia medicamentosa orientada por diretrizes, incluindo novas terapias

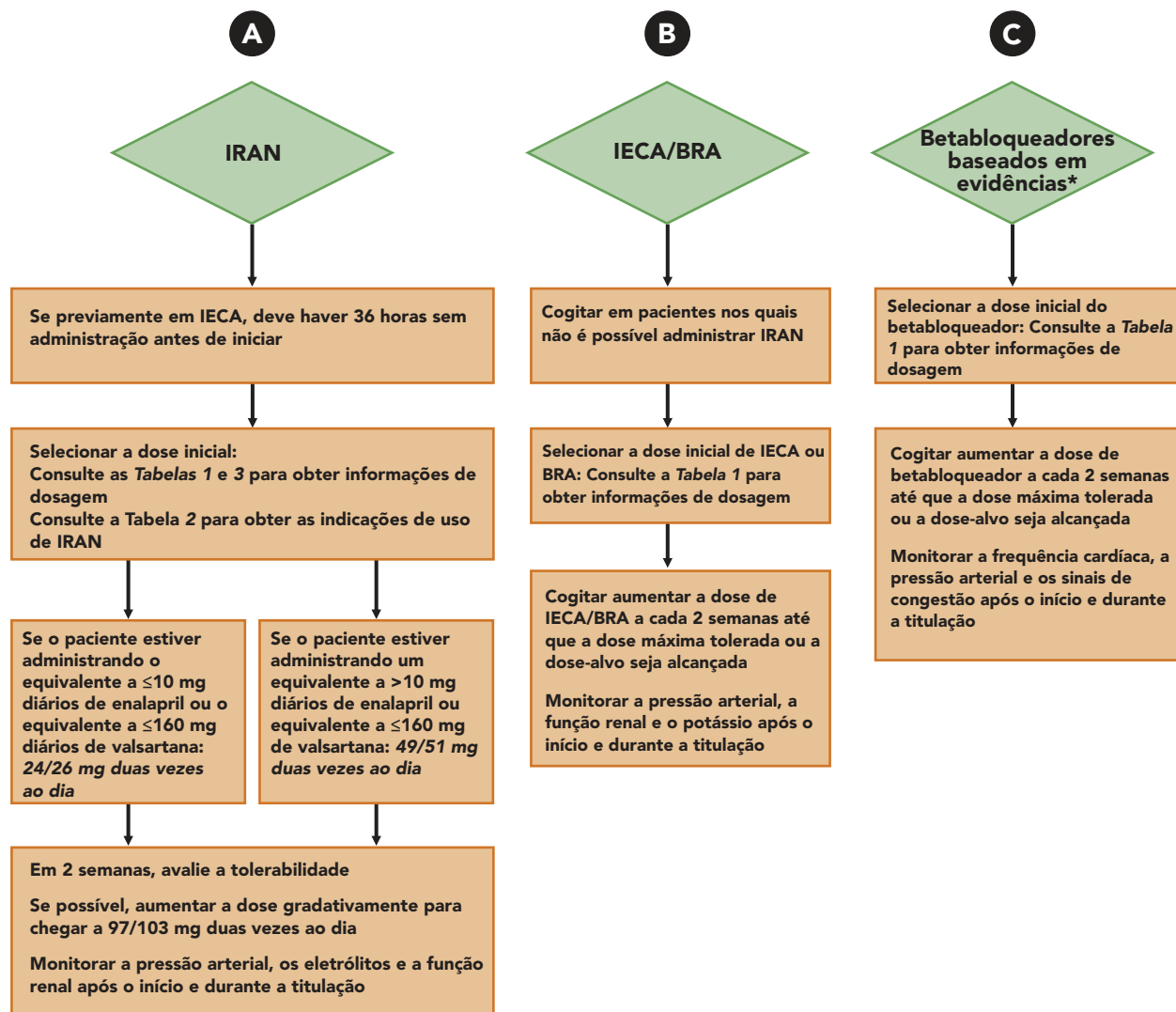


*IECA/BRA só devem ser cogitados em pacientes com contraindicações, intolerância ou inacessibilidade a IRAN. Nesses casos, consulte a Figura 3 e o texto para obter orientação sobre como iniciar.

[†]Carvedilol, succinato de metoprolol ou bisoprolol.

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; FC = frequência cardíaca; ICFer = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidores dos receptores de angiotensina-neprilisina; K⁺ = potássio; NYHA = New York Heart Association; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

FIGURA 3 Terapia medicamentosa orientada por diretrizes, incluindo novas terapias no fluxograma de decisão do consenso de especialistas para insuficiência cardíaca crônica



BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidores dos receptores de angiotensina-neprilisina.

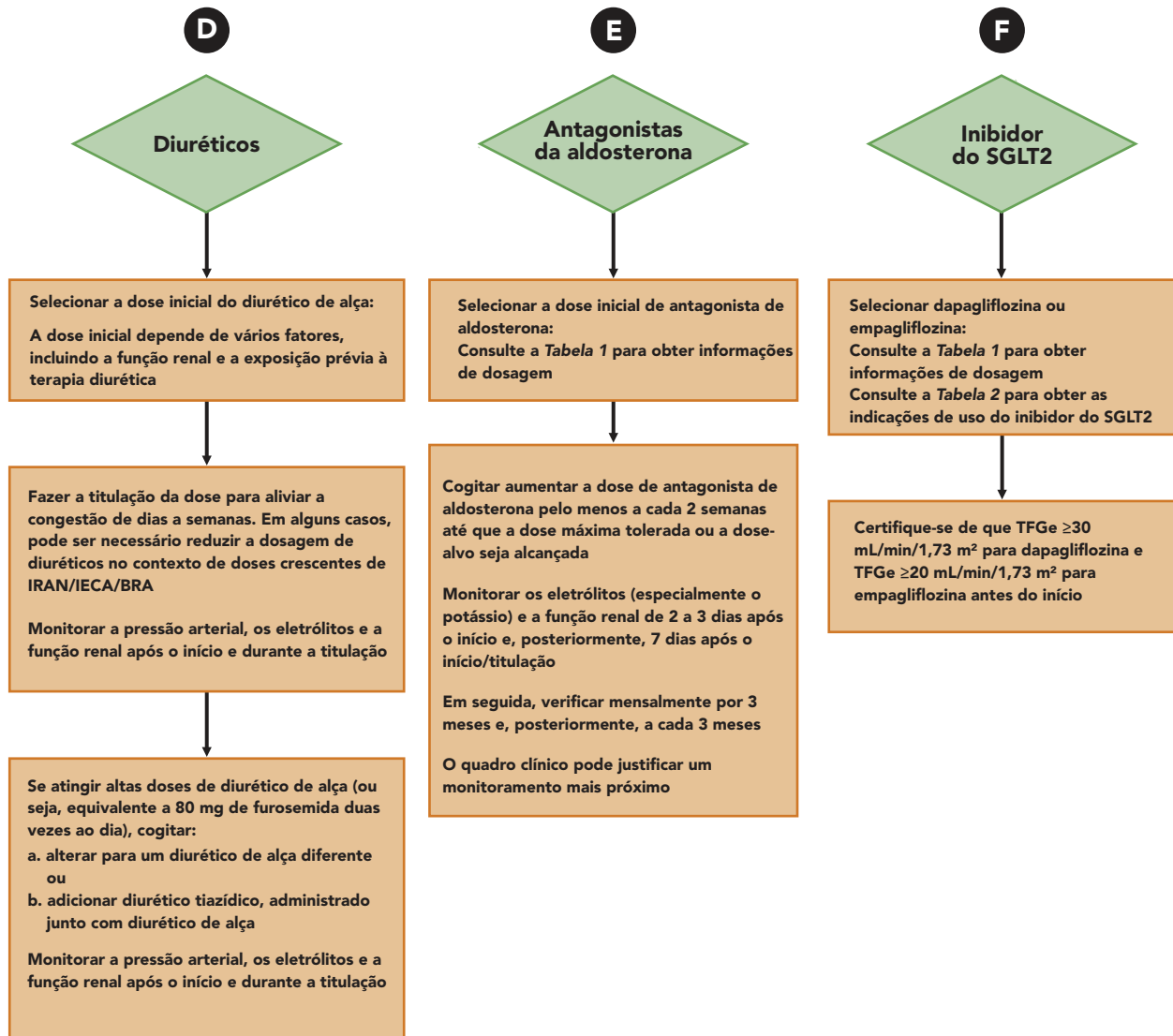
*Carvedilol, succinato de metoprolol ou bisoprolol.

Os IRANs são os agentes preferidos, mas, em pacientes para os quais sua administração não é possível, recomenda-se um IECA/BRA.

de 95% [ICf]: 0,73 a 0,87; $p < 0,001$) em pacientes tratados com sacubitril/valsartana em comparação a enalapril. A quantidade de pacientes que precisariam ser tratados para prevenir um desfecho primário ao longo de 27 meses foi de 21. Essas diferenças nos desfechos incluíram uma redução de 20% na morte súbita cardíaca.

A hipotensão sintomática foi mais comum com sacubitril/valsartana (14% vs. 9,2%; $p < 0,001$), mas não foi associada a uma piora da função renal. O angioedema foi numericamente maior, mas não significativa e estatisticamente diferente do enalapril no grupo sacubitril/valsartana. A atualização de 2016 das diretrizes para IC (6) recomendou um IRAN, IECA

FIGURA 3 Continuação



BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidores dos receptores de angiotensina-neprilisina; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2.

ou BRA para reduzir a morbimortalidade em pacientes com ICFe crônica, além de ter recomendado que os pacientes com sintomas de Classe II a III da NYHA que podem tolerar um IECA ou BRA devam fazer a transição para um IRAN para reduzir ainda mais a morbimortalidade (Classe I, Nível de evidência: B-R) (3,4,7,8). Os IRANs têm sido associados à melhora da função diastólica, da função ventricular esquerda (VE), da qualidade de vida e da carga de arritmias ventriculares (8,10,11,18,19). No estudo PROVE-HF (*Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and*

Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for HF/Estudo Prospectivo de Biomarcadores, Melhora dos Sintomas e Remodelação Ventricular durante a Terapia com Sacubitril/Valsartana para IC), após 12 meses de terapia com sacubitril/valsartana, a mediana da FEVE aumentou de 28,2% para 37,8% (diferença: 9,4% [ICf95%: 8,8% a 9,9%]; $p < 0,001$), enquanto o índice de volume diastólico final do VE diminuiu de 86,93 para 74,15 mL/m² (diferença: -12,25 mL/m² [intervalo interquartil: -12,92 a -11,58]; $p < 0,001$) e o índice de volume sistólico final do VE diminuiu de 61,68

FIGURA 3 Continuação

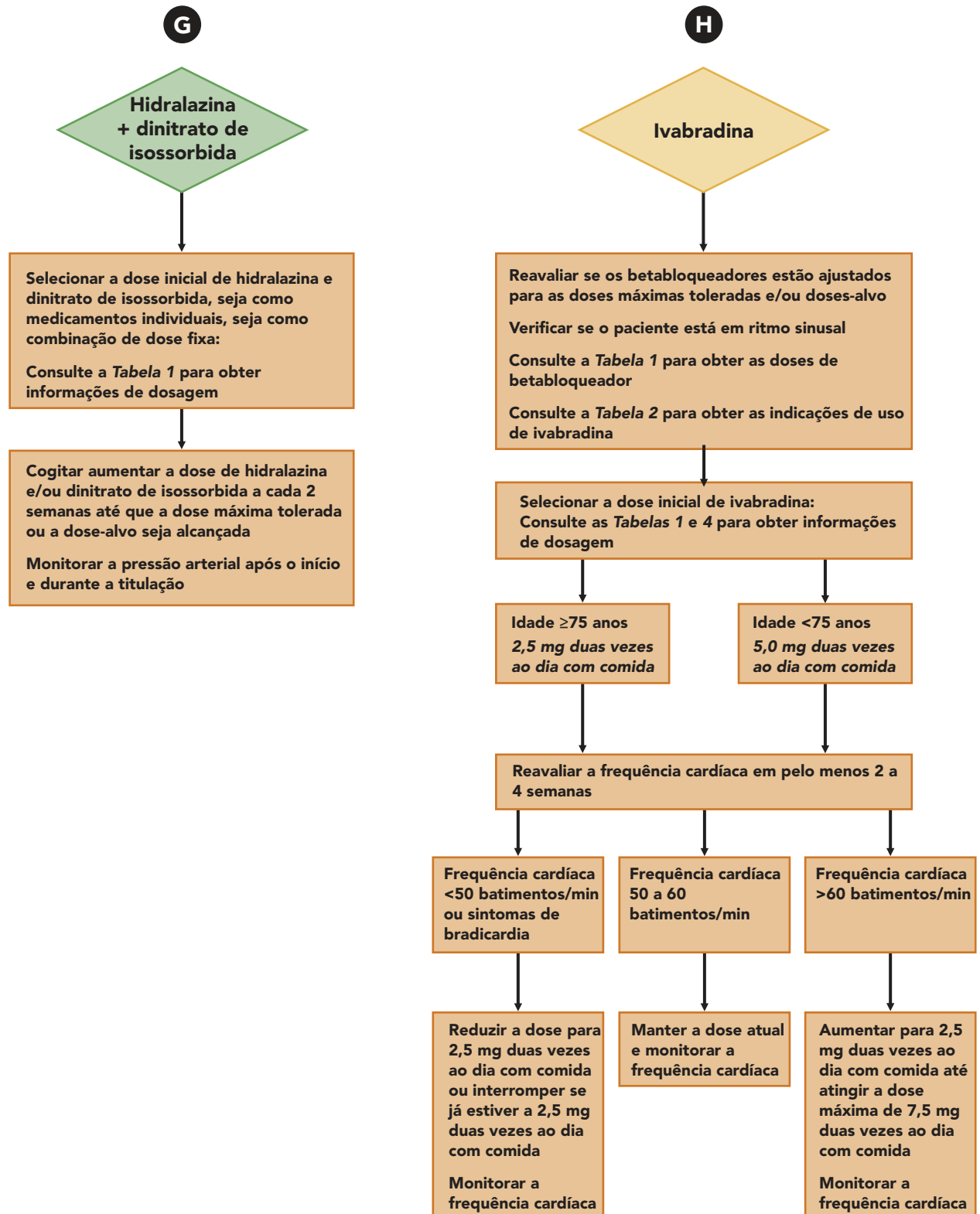


TABELA 2 Indicações para uso de IRAN, ivabradina e inibidores de SGLT2**Indicações para uso de IRAN**

- ICFer (FE \leq 40%)
- IC de Classe II-IV da NYHA
- Administrado em conjunto com um contexto de TMOD para IC no lugar de um IECA ou BRA

Indicações para uso de ivabradina

- ICFer (FE \leq 35%)
- Na dose máxima tolerada de betabloqueador
- Ritmo sinusal com frequência cardíaca em repouso \geq 70 batimentos/min
- IC de Classe II ou III da NYHA

Indicações para uso de inibidor do SGLT2

- ICFer (FE \leq 40%) com ou sem diabetes
- IC de Classe II-IV da NYHA
- Administrado em conjunto com um histórico de TMOD para IC

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; ICFer = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprililina; NYHA = *New York Heart Association*; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose-2; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

para 45,46 mL/m² (diferença: -15,29 mL/m² [ICf95%: -16,03 a -14,55]; p < 0,001). O volume atrial esquerdo indexado pela área de superfície corporal e a relação E/e' também diminuíram significativamente (11). Esses resultados foram demonstrados em subgrupos importantes não representados no ensaio clínico PARADIGM-HF, como aqueles com IC *de novo* ou virgem para IECAs/BRAs, aqueles com menores concentrações de N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) ou aqueles que não atingiram a dose-alvo durante o estudo. Os resultados do PROVE-HF foram posteriormente corroborados por evidências do ensaio clínico randomizado EVALUATE-HF (*Effects of Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Mild to Moderate HF With Reduced Ejection Fraction*/Efeitos do Sacubitril/Valsartana vs. Enalapril na Rigidez Aórtica em Pacientes com IC Leve a Moderada com Fração De Ejeção Reduzida), que demonstrou uma melhora nos parâmetros ecocardiográficos de remodelação cardíaca reversa em 12 semanas com tratamento com sacubitril/valsartana em comparação a enalapril (20).

Uma dúvida frequente é quanto à obrigatoriedade do uso estabelecido de um antagonista da aldosterona antes do início de um IRAN. Como não há dados prévios existentes que sugiram que um antagonista da aldosterona seja obrigatório antes da terapia com IRAN, a falta de tratamento com um antagonista da aldosterona não deve atrasar o início ou a mudança de um paciente para um IRAN. A orientação para a transição de um IECA ou BRA para um IRAN é detalhada nas Figuras 2 e 3 e nas Tabelas 1, 2, 3 e 4.

Ao fazer a transição de um IECA para um IRAN, um período de eliminação de 36 horas deve ser estritamente observado para evitar angioedema, um atraso que não é necessário ao mudar de um BRA para um IRAN. Em um estudo recente (21), foi explorada uma comparação entre as abordagens condensada e conservadora para o início de sacubitril/valsartana. Os investigadores compararam a titulação a uma dose-alvo entre

3 e 6 semanas. Ambas as abordagens foram toleradas de modo semelhante, mas a abordagem de titulação gradual maximizou a obtenção da dose-alvo de sacubitril/valsartana em pacientes que receberam baixas doses de um IECA/BRA previamente.

Um momento ideal para cogitar a otimização da terapia é durante a internação por ICFer, e o leitor é direcionado ao fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2019 sobre avaliação de risco, manejo e trajetória clínica de pacientes internados com insuficiência cardíaca (22). Embora a discussão sobre o início de sacubitril/valsartana no hospital esteja fora do escopo deste documento, é importante priorizar a titulação contínua de TMOD para pacientes durante a transição do hospital para casa. O ensaio clínico PIONEER-HF (*Comparison of Sacubitril-Valsartan versus Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized from an Acute HF Episode*/Comparação de Sacubitril-Valsartana versus Enalapril no Efeito do NT-proBNP em Pacientes Estabilizados após um Episódio de IC Aguda) estabeleceu que o início de IRAN durante uma internação por IC descompensada aguda é viável (23) depois de o paciente ter sido estabilizado hemodinamicamente. No PIONEER-HF, até 25% dos pacientes desenvolveram hipotensão quando tratados com sacubitril/valsartana. Portanto, garantir que os pacientes não tenham depleção de volume no momento do início pode ajudar a evitar esse problema. Notavelmente, o estudo TRANSITION (*Comparison of Pre- and Post-discharge Initiation of LCZ696 Therapy in HFrEF Patients After an Acute Decompensation Event*/Comparação do Início Pré- e Pós-Alta da Terapia com LCZ696 em Pacientes com ICFer após um Evento de Descompensação Aguda) demonstrou que cerca de metade dos pacientes poderia atingir a dose-alvo dentro de 10 semanas após o início no hospital ou logo após a alta (24). Consequentemente, após a alta do paciente do hospital, deve-se manter o empenho contínuo para a otimização da TMOD (incluindo titulação para doses-alvo, sempre que possível).

Os médicos devem ser informados de que sacubitril/valsartana pode exercer um efeito mais notável na pressão arterial quando comparado com IECAs/BRAs. Portanto, em pacientes com pressão arterial limítrofe (por exemplo, pressão arterial sistólica \leq 100 mmHg), recomenda-se uma administração cuidadosa e seguimento. Em pacientes não congestionados com perfis clínicos estáveis, descobriu-se que a redução empírica modesta de agentes diuréticos de alça mitiga os efeitos hipotensivos de sacubitril/valsartana. Por fim, embora o número de pacientes em estudos com IRAN com sintomas crônicos de ICFer e Classe IV da NYHA seja limitado, o sacubitril/valsartana permanece indicado nessa população de alto risco, e o papel do sacubitril/valsartana em formas mais avançadas de ICFer continua a ser explorado (25).

5.1.3. Início de um IRAN de *novo* sem exposição prévia a IECA ou BRA

É possível que seja identificado um paciente que atenda a todos os critérios para o início de um IRAN, mas que ainda não

tenha sido tratado com um IECA ou BRA. Dados recentes de estudos clínicos (7-9), juntamente com a experiência clínica agregada, sugerem que iniciar diretamente com um IRAN, em vez de um IECA ou BRA do período de pré-tratamento, é uma estratégia segura e eficaz. Em um estudo prospectivo que comparou a tolerabilidade de diferentes estratégias de início de sacubitril/valsartana (21), os pacientes com ICFer *de novo* ou aqueles que eram virgens para IECAs/BRA não demonstraram efeitos adversos inesperados em comparação àqueles que já tomavam um IECA/BRA. De modo semelhante, em um estudo aberto prospectivo de pacientes elegíveis para terapia com IRAN, o PROVE-HF demonstrou tolerabilidade e remodelação cardíaca reversa significativa entre aqueles com ICFer *de novo* ou aqueles que eram virgens para IECAs/BRA, nos quais foi observada uma média de 12% de aumento na FEVE em 1 ano. Esses resultados também são corroborados por dados de estudos de ICFer aguda que indicam eficácia e tolerabilidade para aqueles não previamente tratados com um IECA/BRA (9,26). Em uma subanálise pré-especificada do PIONEER-HF, os pacientes com IC *de novo* que foram submetidos a início no hospital de um IRAN tiveram uma redução maior nas concentrações de peptídeo natriurético, um perfil de segurança comparável e uma melhora significativa nos desfechos clínicos iniciais em comparação àqueles administrando enalapril (23); essa melhora nos desfechos clínicos iniciais seria perdida em um cenário de pré-tratamento com IECA/BRA.

Por causa dessa totalidade de dados, agora recomenda-se uma abordagem direta para IRAN. Quando é realizado o início *de novo* de IRAN, devem ser cogitados o seguimento próximo e as avaliações seriadas (pressão arterial, eletrólitos e função renal), e qualquer uso deve levar em consideração as preocupações com relação ao risco de angioedema ou hipotensão (Figuras 2 e 3, Tabelas 1, 2, 3 e 4).

Ao fazer uma recomendação para iniciar um IRAN (seja como uma mudança ou como um tratamento *de novo*), o Comitê de redação recomenda que a decisão ocorra dentro de uma estrutura de tomada de decisão compartilhada (<https://www.cardiosmart.org/topics/heart-failure/assets/decision-aid/drug-options-for-patients-with-heart-failure>). O Comitê de redação está ciente de que um IRAN pode não ser de fácil acesso a todos os pacientes com ICFer devido a desafios com a cobertura do pagador e coparticipação inacessíveis. Embora um IRAN seja o antagonista renina-angiotensina preferido para ICFer, um IECA/BRA deve ser usado para reduzir a morbimortalidade em pacientes com ICFer em casos em que a decisão é não usar um IRAN.

5.1.4. Ivabradina

A frequência cardíaca prediz independentemente os desfechos em ICFer. Uma metanálise de estudos com betabloqueadores sugere que a redução da frequência cardíaca está diretamente relacionada a desfechos melhores (27). Foi demonstrada uma relação dose-resposta para betabloqueadores baseados em evidências usados para a ICFer (ou seja,

TABELA 3 Ajustes de dose de sacubitril/valsartana para populações específicas de pacientes

População	Dose inicial
Dose alta de IECA > dose diária total de 10 mg de enalapril ou dose terapêuticamente equivalente de outro IECA	49/51 mg duas vezes ao dia
Dose alta de BRA > dose diária total de 160 mg de valsartana ou dose terapêuticamente equivalente de outro BRA	
Início de novo de IRAN	24/26 mg duas vezes ao dia
Dose baixa ou média de IECA ≤ dose diária total de 10 mg de enalapril ou dose terapêuticamente equivalente de outro IECA	
Dose baixa ou média de BRA ≤ dose diária total de 160 mg de valsartana ou dose terapêuticamente equivalente de outro BRA	
Virgem de IECA/BRA	
Disfunção renal grave* (TFGe <30 mL/min/1,73 m ²)	
Insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B)	
Idosos (idade ≥75 anos)	

*Essa população não foi estudada no ensaio clínico PARADIGM-HF. A declaração é consistente com as indicações de bula aprovadas pela FDA. BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; FDA = Food and Drug Administration; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-nepirilina; PARADIGM-HF = Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF (Comparação Prospectiva de IRAN com IECA para Determinar Mortalidade e Morbidade Global na IC); TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

quanto maior a dose, melhor o desfecho) (27). Antes de iniciar a ivabradina, a dose de um betabloqueador baseado em evidências deve ser otimizada e aumentada para a dose-alvo, desde que a bradicardia excessiva não seja um problema. Alguns pacientes aparentemente bem compensados em terapia com betabloqueador ideal continuam a ter uma frequência cardíaca em repouso persistente acima de 70 batimentos/min, e alguns pacientes não toleram a titulação de betabloqueio para a dose-alvo e têm uma frequência cardíaca elevada. Em pacientes em uso de betabloqueadores de baixa dose que podem ter frequência cardíaca abaixo de 70 batimentos/min, um betabloqueador deve continuar a ser titulado para a dose máxima tolerada ou para a dose-alvo, desde que os pacientes permaneçam assintomáticos.

A ivabradina é um meio auxiliar para reduzir a frequência cardíaca em pacientes com ICFer crônica que estão em ritmo sinusal. A ivabradina é um inibidor específico do I_f atualmente envolvido na atividade do nó sinoatrial e reduz a frequência cardíaca de pacientes em ritmo sinusal normal sem baixar a pressão arterial. No ensaio clínico SHIFT (*Systolic HF Treatment with the I_f Inhibitor Ivabradine*/ Tratamento de IC Sistólica com o Inibidor I_f Ivabradina) com 6.505 indivíduos com ICFer estável, crônica, predominantemente Classe II e III da NYHA, a terapia com ivabradina, quando adicionada à TMOD, resultou em uma redução significativa nas internações por IC (28). Os benefícios foram observados especialmente em pacientes com contra-indicações aos betabloqueadores, em doses de betabloqueadores ≤50% dos alvos da TMOD (29) e com frequência cardíaca

TABELA 4 Contraindicações e cuidados para inibidores de sacubitril/valsartana, ivabradina e SGLT2**A) Sacubitril/valsartana**

Contraindicações	Precauções
<ul style="list-style-type: none"> ■ Dentro de 36 horas de uso de IECA ■ Histórico de angioedema com ou sem IECA ou BRA ■ Gravidez ■ Lactância (sem dados) ■ Insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) ■ Uso concomitante de aliscireno em pacientes com diabetes ■ Hipersensibilidade conhecida a BRAs ou IRANs 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Disfunção renal: <ul style="list-style-type: none"> – Leve a moderada (TFGe 30 a 59 mL/min/1,73 m²): sem ajuste de dose inicial necessário – Grave* (TFGe <30 mL/min/1,73 m²): reduzir a dose inicial para 24/26 mg duas vezes ao dia; dobrar a dose a cada 2 a 4 semanas para atingir a dose de manutenção de 97/103 mg duas vezes ao dia, conforme tolerado ■ Insuficiência hepática: <ul style="list-style-type: none"> – Leve (Child-Pugh A): sem ajuste de dose inicial necessário – Moderada (Child-Pugh B): reduzir a dose inicial para 24/26 mg duas vezes ao dia; dobrar a dose a cada 2 a 4 semanas para atingir a dose de manutenção de 97/103 mg duas vezes ao dia, conforme tolerado ■ Estenose arterial renal ■ Pressão arterial sistólica <100 mmHg ■ Depleção de volume

B) Ivabradina

Contraindicações	Precauções
<ul style="list-style-type: none"> ■ ICFEP ■ Presença de angina com FE normal ■ Hipersensibilidade ■ Insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) ■ IC descompensada aguda ■ Pressão arterial <90/50 mmHg ■ Síndrome da doença sinusal sem marca-passo ■ Bloqueio do nó sinoatrial ■ Bloqueio de 2º ou 3º grau sem marca-passo ■ Frequência cardíaca em repouso <60 batimentos/min ■ FA ou flutter persistente ■ Dependência de marca-passo atrial 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Doença do nó sinusal ■ Defeitos de condução cardíaca ■ Intervalo QT prolongado

C) Inibidores do SGLT2

Contraindicações	Precauções
<ul style="list-style-type: none"> ■ Não aprovados para uso em pacientes com diabetes tipo 1 devido ao aumento do risco de cetoacidose diabética ■ Hipersensibilidade conhecida a medicamentos ■ Lactância (sem dados) ■ Em diálise 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Para cuidado de IC, dapagliflozina, TFGe <30 mL/min/1,73 m² ■ Para cuidado de IC, empagliflozina, TFGe <20 mL/min/1,73 m² ■ Gravidez ■ Aumento do risco de infecções genitais micóticas ■ Pode contribuir para a depleção do volume; cogitar alterar a dose de diurético, se aplicável ■ Cetoacidose em pacientes com diabetes: <ul style="list-style-type: none"> ■ Recomenda-se a interrupção temporária antes da cirurgia agendada para evitar o risco potencial de cetoacidose ■ Avaliar os pacientes que apresentam sinais e sintomas de acidose metabólica para cetoacidose, independentemente do nível de glicose sanguínea ■ Lesão renal aguda e comprometimento da função renal: cogitar interromper temporariamente em contextos de redução da ingestão oral ou perda de fluidos ■ Urosepsia e pielonefrite: avaliar os pacientes quanto a sinais e sintomas de infecções do trato urinário e tratar imediatamente, se indicado ■ Fascite necrosante do períneo (gangrena de Fournier): ocorreram casos raros, graves e com risco de vida em pacientes do sexo feminino e masculino; avaliar pacientes que apresentam dor ou sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, juntamente com febre ou mal-estar

*Essa população não foi estudada no PARADIGM-HF. A declaração é consistente com as indicações de bula aprovadas pela FDA.

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; FA = fibrilação atrial; FDA = *Food and Drug Administration*; FE = fração de ejeção; DRET = doença renal em estágio terminal; IC = insuficiência cardíaca; ICFEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; PARADIGM-HF = *Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in HF* (Comparação Prospectiva de IRAN com IECA para Determinar Mortalidade e Morbidade Global na IC); SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

em repouso ≥ 77 batimentos/min na entrada no estudo (30). É importante enfatizar que a ivabradina é indicada apenas para pacientes principalmente com ritmo sinusal, e não para aqueles com FA persistente ou crônica, aqueles que apresentam 100% de estimulação atrial ou aqueles que estão instáveis. Um histórico de FA paroxística não é uma contraindicação à ivabradina; no estudo SHIFT, quase 10% dos pacientes tinham histórico de FA paroxística. Neste estudo, houve uma necessidade de ritmo sinusal em pelo menos 40% das vezes. Do ponto de vista da segurança, os pacientes tratados com ivabradina apresentaram taxas maiores de bradicardia e visão turva transitória (28).

Na atualização das diretrizes para IC de 2016 do ACC/AHA/ICSA (6), a ivabradina foi recomendada como uma terapia de Classe IIa, Nível de evidência: B-R (3,4), para reduzir

o risco de internação por IC em pacientes com ICFER (FEVE $\leq 35\%$) já recebendo TMO (incluindo um betabloqueador na dose máxima tolerada) e que estão em ritmo sinusal com frequência cardíaca superior a 70 batimentos/min em repouso (Figuras 2 e 3, Tabelas 1, 2, e 5). As contraindicações à ivabradina são enumeradas na Tabela 4.

5.1.5. Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2

O uso de inibidores do SGLT2 para a redução do risco cardiovascular geral foi recentemente abordado no fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC de 2020 sobre novas terapias para redução de risco cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 (31). Esse documento, no entanto, não focou especificamente o papel emergente dos inibidores do SGLT2 para cuidados para ICFER.

Entre os pacientes com ICFer prevalente, os dados corroboram um inibidor do SGLT2 como uma terapia valiosa, com evidências mostrando um risco reduzido de eventos maiores (como internação ou morte), independentemente da presença de diabetes. Embora o mecanismo de benefício desses agentes na ICFer continue incerto, o tratamento com inibidores do SGLT2 leva a diurese osmótica e natriurese, diminuições na pressão arterial e rigidez, além de a uma mudança para o metabolismo miocárdico baseado em cetona (32). Outros benefícios podem ser decorrentes da redução da pré-carga e pós-carga de estresse/lesão cardíaca com menos hipertrofia e fibrose, o que teria efeitos favoráveis na remodelação miocárdica.

O primeiro estudo a demonstrar um benefício dos inibidores do SGLT2 para cuidados da ICFer examinou o papel da dapagliflozina em pacientes com ICFer. O estudo DAPA-HF demonstrou que, entre 4.744 pacientes com ICFer, o risco de agravamento da IC ou morte por causas cardiovasculares foi menor entre aqueles que receberam dapagliflozina do que entre aqueles que receberam placebo, independentemente da presença ou ausência de DM2 (16,3% no grupo dapagliflozina vs. 21,2% no grupo placebo; razão de risco: 0,74; ICf95%: 0,65 a 0,85). Além disso, a dapagliflozina demonstrou uma redução significativa em cada um dos componentes individuais do desfecho composto, com uma redução de 30% no risco de experimentar um primeiro episódio de agravamento da IC (internação por IC/visita à emergência por IC) e uma redução de 18% no risco de morte cardiovascular (12). O estudo DEFINE-HF (*Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Patients with HF/Efeito da Dapagliflozina nos Sintomas e Biomarcadores em Pacientes com IC*) demonstrou que a dapagliflozina aumentou a proporção de pacientes que apresentaram melhorias clinicamente significativas no estado de saúde relacionado à IC ou concentrações de peptídeo natriurético em pacientes com ICFer, independentemente da presença de diabetes (33). No ensaio clínico EMPEROR-Reduced, em que 3.730 pacientes com ICFer crônica foram randomizados para empagliflozina vs. placebo, a empagliflozina reduziu significativamente o desfecho composto de morte cardiovascular ou internação por IC em adultos com e sem diabetes (19,4% no grupo de empagliflozina vs. 24,7% no grupo placebo; razão de risco: 0,75; ICf95%: 0,65 a 0,86). O ensaio clínico também mostrou que o tratamento com empagliflozina retardou o declínio na TFGe ao longo do tempo (13). Uma metanálise subsequente de DAPA-HF e EMPEROR-Reduced sugeriu que os efeitos da empagliflozina e da dapagliflozina na internação por IC foram consistentes e que esses agentes reduziram as mortes por todas as causas e as mortes cardiovasculares e melhoraram os desfechos renais em pacientes (34).

A dosagem para inibidores do SGLT2 é detalhada na Tabela 1, enquanto os cuidados e contraindicações para inibidores do SGLT2 são enumerados na Tabela 4. O ensaio clínico DAPA-HF não registrou pacientes com TFGe <30 mL/min/1,73 m², mas a dapagliflozina foi aprovada para cuidados

TABELA 5 Dose inicial recomendada de ivabradina

População	Dose inicial
Dose máxima tolerada de betabloqueador com frequência cardíaca em repouso persistente ≥ 70 batimentos/min	5 mg duas vezes ao dia com comida
Histórico de defeitos de condução	2,5 mg duas vezes ao dia com comida
Idade ≥ 75 anos	

da ICFer em pacientes com pior função renal. O limite inferior da TFGe para inclusão no ensaio clínico EMPEROR-Reduced foi de 20 mL/min/1,73 m². O Comitê de redação reconhece que os efeitos glicosúricos dos inibidores do SGLT2 podem ser atenuados naqueles com TFGe abaixo desses limites; os benefícios dos inibidores do SGLT2 para o manejo da ICFer em pacientes com disfunção renal mais avançada do que os pacientes nesses estudos recentes continuam menos claros. Aconselha-se cautela ao usar inibidores do SGLT2 em pacientes com TFGe abaixo dos critérios de inclusão de estudos principais, principalmente porque os inibidores do SGLT2 foram associados a uma leve piora da função renal durante o primeiro ano de uso.

5.1.6. Algoritmo do fluxograma de consenso para início e titulação de terapias de ICFer

As Figuras 2 e 3 representam uma estratégia para iniciar e titular terapias baseadas em evidências para pacientes com ICFer. Conforme observado no texto anterior, depois que um diagnóstico de IC é feito, o ajuste das terapias deve ocorrer a cada 2 semanas, e alguns pacientes podem tolerar uma titulação mais rápida da TMOD. Os médicos devem ter como objetivo atingir a TMOD ideal dentro de 3 a 6 meses de um diagnóstico inicial de IC (porém, esse cronograma rápido pode não ser logisticamente viável para alguns pacientes). A TMOD deve continuar a ser titulada para alcançar as doses máximas toleradas ou as doses-alvo dessas terapias. Durante o seguimento, deve ser realizada uma reavaliação frequente do quadro clínico do paciente, da pressão arterial e da função renal (e eletrólitos). Planos estruturados de titulação de medicamentos embutidos em programas de manejo de doenças que articulam uma estratégia para o início de medicamentos e estratégias de seguimento têm se mostrado úteis na obtenção de doses-alvo da TMOD dentro de 6 meses após a alta hospitalar (35).

A reavaliação da função ventricular deve ocorrer 3 a 6 meses após as doses-alvo (ou máximas toleradas) de TMOD serem alcançadas para determinar a necessidade de terapias com dispositivos, como cardioversor-desfibrilador implantável e terapia de ressincronização cardíaca. Para aqueles com maior risco de morte súbita (por exemplo, com cardiomiopatia isquêmica, FEVE <30%, evidência de ectopia ventricular), o tempo para exames de imagem de seguimento pode ser menor (por exemplo, 3 meses), enquanto naqueles com menor risco, o tempo de seguimento pode ser mais longo (por exemplo, 6 meses) (3). Em pacientes que já usam esses

dispositivos, os reexames de imagens podem ser adiados ainda mais.

5.1.7. Regurgitação mitral grave e uso de reparo da válvula mitral por cateter

O tratamento cirúrgico é recomendado em casos de RM crônica primária grave que resulte em ICFer (36). O tratamento para RM funcional crônica grave é um pouco controverso; as etapas iniciais devem incorporar a otimização da TMOD e a participação nas decisões de gerenciamento da equipe antes do uso do reparo percutâneo transcater.

Em 2018, foram publicados dois grandes ensaios clínicos randomizados de reparo valvar mitral percutâneo. Os ensaios clínicos MITRA-FR (*Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary MR/Reparo Percutâneo com o Dispositivo MitraClip para RM Funcional/Secundária Grave*) e COAPT (*CV Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for HF Patients with Functional MR/Avaliação de Desfechos Cardiovasculares da Terapia Percutânea MitraClip para Pacientes com IC com RM Funcional*) apresentaram resultados divergentes. Considerando-se que não foi observado nenhum benefício da clipagem percutânea da válvula mitral no MITRA-FR, os investigadores do estudo COAPT relataram que, em uma população com TMOD máxima tolerada e terapia com dispositivo, houve uma redução na internação por IC e na mortalidade em pacientes com IC sintomáticos com grau de MR de 3 a 4+ (37,38).

Existem grandes diferenças entre o MITRA-FR e o COAPT, mas uma diferença primária está relacionada ao requisito do COAPT de TMOD otimizada antes do uso da reaposição percutânea de ponta a ponta da válvula mitral; no COAPT, 90% dos participantes do estudo receberam um betabloqueador, 70% receberam um IRAN/IECA/BRA e 50% receberam um antagonista da aldosterona antes do procedimento. A TMOD ideal leva à reversão da remodelação cardíaca, redução dos volumes do VE (7) e redução concomitante da RM funcional (39). Assim, embora a correção da válvula mitral percutânea seja benéfica em pacientes com TMOD otimizada e sintomas persistentes com RM grave, é essencial que a TMOD seja otimizada antes do encaminhamento ao procedimento para garantir a maior probabilidade de que os pacientes obtenham os benefícios combinados de TMOD ideal juntamente com o reparo de ponta a ponta.

5.1.8. Pacientes para os quais novas terapias não podem ser indicadas

As contraindicações podem impedir o início de alguns agentes em alguns pacientes. Além disso, depois de conhecer todas as evidências a favor e contra essas terapias, um paciente bem informado pode fazer um julgamento pessoal, em termos de benefícios e riscos, e recusar seu início.

Em pacientes cuja expectativa de vida é curta (<1 ano) devido a outras comorbidades, algumas terapias (como dispositivos implantáveis) podem não ser apropriadas. De modo semelhante, em pacientes com IC Classe IV e Estágio

D da NYHA cogitados para terapias avançadas (ou seja, transplante ou dispositivo auxiliar do VE), inotrópicos domésticos, cuidados terminais ou início de novas terapias medicamentosas podem não ser apropriados, especialmente devido à ausência de evidências abordando sua eficácia nesses pacientes.

5.2. Como alcançar a terapia ideal com vários medicamentos para IC, incluindo avaliação clínica aumentada que pode desencadear alterações adicionais na TMOD (por exemplo, dados de imagem, biomarcadores e pressões de enchimento)

5.2.1. Doses-alvo

Para alcançar os benefícios máximos da TMOD em pacientes com ICFer crônica, as terapias devem ser iniciadas e tituladas para as doses máximas toleradas (16,40-42). Doses de TMOD superiores às estudadas em ensaios clínicos randomizados, mesmo se toleradas, não são conhecidas por fornecer benefícios incrementais e não são recomendadas em geral.

As estratégias de titulação são detalhadas nas Figuras 2 e 3. O objetivo da titulação é atingir as doses-alvo ou as doses máximas toleradas da TMOD. As doses do betabloqueador devem ser ajustadas a cada 2 semanas (43) em pacientes sem evidência de IC descompensada e sem contraindicações para doses mais altas. Períodos de tempo mais longos podem ser necessários para pacientes frágeis ou com hemodinâmica marginal, enquanto uma titulação mais rápida pode ser razoável em pacientes clinicamente estáveis sem hipotensão. Após o ajuste, os pacientes devem ser informados de que pode haver uma piora transitória dos sintomas de IC, como dispneia, fadiga, disfunção erétil ou tontura.

Um IRAN é o inibidor renina-angiotensina preferido na ausência de hipotensão, instabilidade eletrolítica/renal ou angioedema prévio em um IECA ou BRA. Caso não seja possível fazer a administração de um IRAN, deve ser usado um IECA ou BRA, exceto se houver contraindicações. Um IRAN/IECA/BRA pode ser titulado de maneira semelhante aos betabloqueadores com monitoramento da função renal, potássio e pressão arterial; uma titulação mais rápida também é razoável em pacientes clinicamente estáveis. Para aqueles administrando um IRAN, as doses podem ser aumentadas a cada 2 semanas para permitir o ajuste dos efeitos vasodilatadores da inibição combinada do receptor da angiotensina e da neprilissina, monitorando, ao mesmo tempo, a função renal, o potássio e, especialmente, a pressão arterial. Para a titulação ideal de um IRAN/IECA/BRA, podem ser necessárias doses mais baixas de diuréticos de alça para permitir a titulação; nessas circunstâncias, é necessária atenção cuidadosa às concentrações de potássio, pois os efeitos caluréticos dos diuréticos de alça podem não estar mais presentes, e pode ser necessária a restrição de potássio suplementar e/ou dietético.

Antagonistas da aldosterona são adicionados como parte da terapia para pacientes com ICFer crônica sintomática que

já estejam administrando betabloqueadores e um IRAN/IECA/BRA e que não tenham contraindicações para essa terapia (3). Não é necessário atingir as doses-alvo ou máximas toleradas de outros medicamentos antes de adicionar os antagonistas da aldosterona. As doses de antagonistas da aldosterona utilizadas em ensaios clínicos, as quais são tipicamente inferiores às que podem influenciar a pressão arterial, são suficientes para a eficácia clínica. É preciso que haja adesão às recomendações das diretrizes para o monitoramento da função renal e do potássio (4).

Inibidores do SGLT2 são adicionados como parte da terapia para pacientes com ICFer crônica que já estejam administrando betabloqueadores, um IRAN/IECA/BRA e antagonistas da aldosterona, caso não tenham contraindicações. Existem poucos dados sobre a combinação de um inibidor IRAN e um inibidor do SGLT2. Porém, tanto no DAPA-HF quanto no EMPEROR-Reduced, o benefício da inibição do SGLT2 foi consistente em pacientes já tratados com um IRAN, e uma metanálise com dois estudos confirma esse achado (12,34,44). No ensaio clínico DAPA-HF, entre o pequeno número de pacientes que receberam um IRAN, o benefício aditivo foi observado em cada ponto de tempo com a adição de dapagliflozina (45). Não é necessário atingir as doses-alvo ou máximas toleradas de outros medicamentos antes de adicionar os inibidores do SGLT2. Pode ser preciso ajustar a dose do diurético de alça com base no monitoramento rigoroso do peso e dos sintomas (46). Em pacientes que usam insulina ou secretagogos de insulina (como sulfonilureias), coordenar o atendimento por meio da inclusão de endocrinologistas e prestadores de cuidados primários pode ajudar a minimizar o risco de hipoglicemia em pacientes com diabetes.

Por várias razões, a terapia indicada com HYD/ISDN para IC é frequentemente negligenciada em pacientes elegíveis. No entanto, devido aos benefícios dessa combinação (43% de redução relativa na mortalidade e 33% de redução relativa na internação por IC) e ao impacto favorável no estado de saúde (47), os pacientes afro-americanos devem administrar esses medicamentos uma vez que são alcançadas as doses-alvo ou máximas toleradas de betabloqueador, IRAN/IECA/BRA e antagonistas da aldosterona (3). Essa combinação de medicamentos é ainda mais importante para os pacientes com sintomas de Classe III a IV da NYHA.

Por fim, em pacientes cuja frequência cardíaca permanece ≥ 70 batimentos/min nas doses-alvo ou máximas toleradas de betabloqueadores, a ivabradina (6) pode ser adicionada e titulada em 2 semanas para diminuir a frequência cardíaca.

5.2.2. Barreiras à titulação de medicamentos

Em alguns casos, pode não ser possível titular a TMOD para as doses-alvo alcançadas em ensaios clínicos. Os pacientes encontrados na prática clínica podem diferir bastante dos registrados nos ensaios clínicos. Por exemplo, os pacientes encontrados na prática clínica são geralmente mais velhos, podem apresentar mais efeitos colaterais, incluindo hipotensão, e são propensos a ter mais comorbidades que

limitarão a titulação. Embora faltem dados, é lógico supor que as doses abaixo do alvo de várias classes de TMOD são provavelmente mais eficazes na redução do risco do que grandes doses de um ou dois agentes.

Função renal anormal e/ou hiperpotassemia são barreiras comuns para o início e a titulação da TMOD. Os pacientes com hiperpotassemia devem receber orientações sobre uma dieta com baixo teor de potássio. Além disso, os ligantes de potássio mais recentes (patiromer e ciclossilicato de zircônio de sódio) já estão aprovados pela *Food and Drug Administration* e podem ser cogitados; no entanto, são necessários mais dados sobre o uso desses agentes em pacientes com ICFer, visto que seu uso não mostrou aumentar o uso de TMOD nem ter impacto nos desfechos em pacientes. Além disso, há preocupações em termos de custo/acesso e contribuição desses agentes para a polifarmácia. Há um ensaio clínico em andamento que está examinando se uma estratégia de ligação de potássio potencializa a prescrição de TMOD e melhora os desfechos de ICFer, de modo que possa haver mais dados disponíveis no futuro.

Para pacientes com doença renal estabelecida, pode ser necessário ter cuidado ao iniciar a TMOD. Em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² e < 60 mL/min/1,73 m²), nenhum ajuste é necessário ao decidir a dose inicial de IRAN sacubitril/valsartana. Naqueles com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), a dose inicial de sacubitril/valsartana deve ser reduzida para 24/26 mg duas vezes ao dia (Tabela 4). Geralmente, IECAs/BRAS são considerados seguros em pacientes com insuficiência renal grave, embora faltem dados definitivos. Antagonistas da aldosterona são contraindicados em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m², ou creatinina $> 2,5$ mg/dL em homens ou creatinina > 2 mg/dL em mulheres) ou com potássio $> 5,0$ mEq/L (Figura 2).

A função renal e o potássio devem ser avaliados dentro de 1 a 2 semanas após o início ou aumento da dose de um IRAN/IECA/BRA. Em pacientes com função renal preservada ou insuficiência renal leve a moderada, a função renal e o potássio devem ser avaliados 2 a 3 dias e novamente 7 dias após o início e titulação dos antagonistas da aldosterona. O cronograma de monitoramento subsequente deve ser baseado na estabilidade clínica da função renal e no estado do volume, mas deve ocorrer pelo menos uma vez por mês durante os primeiros 3 meses e a cada 3 meses a partir de então (3).

Durante a iniciação e titulação de agentes que afetam a função renal, uma diminuição na TFGe de $> 30\%$ ou o desenvolvimento de hiperpotassemia devem ser um alerta ao médico de que pode ser necessária uma redução nas doses, mesmo que alterações de curto prazo na TFGe durante terapia diurética intensa ou com o início de um IECA ou BRA não predigam desfechos adversos de longo prazo (48), e a piora leve inicial da função renal após o início do inibidor do SGLT2 também pode ocorrer antes da preservação da função renal de longo prazo (13). Em pacientes com evidência de hipovolemia, a dose de diuréticos deve ser reduzida. A dose

de IRAN também pode precisar ser reduzida em caso de insuficiência renal ou hipotensão. A hiperpotassemia também pode exigir mudanças na terapia médica. Entre os inibidores do SGLT2 para pacientes com ICFe crônica, não há experiência de ensaio clínico com dapagliflozina naqueles com TFGe <30 mL/min/1,73 m², enquanto para a empagliflozina, há uma falta semelhante de dados de ensaios clínicos para aqueles com TFGe <20 mL/min/1,73 m². O estado do volume deve ser monitorado de perto, pois a contração do volume intravascular pode exigir uma redução na dosagem do diurético de alça. A avaliação clínica e a estabilidade renal em cada paciente determinam se é preciso que os médicos monitorem determinados pacientes mais do que outros.

Barreiras socioeconômicas aos cuidados podem prejudicar a capacidade de alcançar a TMod. Por exemplo, o custo das terapias representa uma barreira substancial para o tratamento, particularmente para um IRAN, inibidor do SGLT2 e ivabradina (consulte a discussão sobre custos de tratamento na [Seção 5.7](#)). Nesses casos, se todas as soluções se esgotarem, recomenda-se otimizar o atendimento com o programa que tenha maior viabilidade financeira. De modo semelhante, alguns pacientes têm uma capacidade limitada de comparecer a consultas frequentes para a otimização da TMod. Por exemplo, pacientes que não conseguem sair de casa ou com capacidade limitada de se deslocar podem não conseguir ter a pressão arterial, frequência cardíaca ou função renal avaliadas em tempo hábil. Nesses casos, opções como o atendimento virtual e serviços de enfermagem domiciliares podem auxiliar na otimização remota da TMod ([49](#)). O atendimento virtual, em especial, pode ser uma estratégia mais viável após o recente aumento em seu uso devido à pandemia de COVID-19. Existem boas orientações sobre o uso de visitas virtuais para permitir o acesso médico, o monitoramento de sintomas/sinais e os ajustes da TMod ([50](#)).

5.2.3. Avaliação clínica

A [Figura 4](#) detalha uma estratégia razoável para a avaliação e o manejo do paciente após um diagnóstico de ICFe.

Após o início e a titulação da TMod com o objetivo de alcançar as doses do ensaio clínico ou as doses máximas toleradas, os pacientes com ICFe crônica devem ser avaliados regularmente. Para a maioria dos pacientes, um intervalo razoável é a cada 3 a 6 meses, embora muitos possam exigir um seguimento mais frequente para monitorar a estabilidade clínica e revisitar as oportunidades de titulação adicional da TMod. A reabilitação cardíaca é importante para apoiar a titulação de medicamentos, monitorar sintomas, melhorar o estado de saúde e aumentar a tolerância ao exercício, mas permanece subutilizada em termos de prescrição e acesso ([51](#)). Durante a pandemia de COVID-19, o atendimento virtual para permitir a titulação ambulatorial da TMod ajudou com determinados pacientes ([52](#)) e, provavelmente, terá um papel maior nos cuidados pós-pandêmicos de ICFe.

As características de alto risco (convenientemente resumidas pelo acrônimo em inglês "I NEED HELP"

na [Figura 4 e Tabela 6](#)) devem desencadear a cogitação do encaminhamento para uma consulta avançada de IC ([53](#)). Os recursos que desencadeiam o encaminhamento para cuidados avançados de IC também são discutidos na [Seção 5.3 e Tabela 6](#).

5.2.4. Exames de imagem: quando solicitar um ecocardiograma

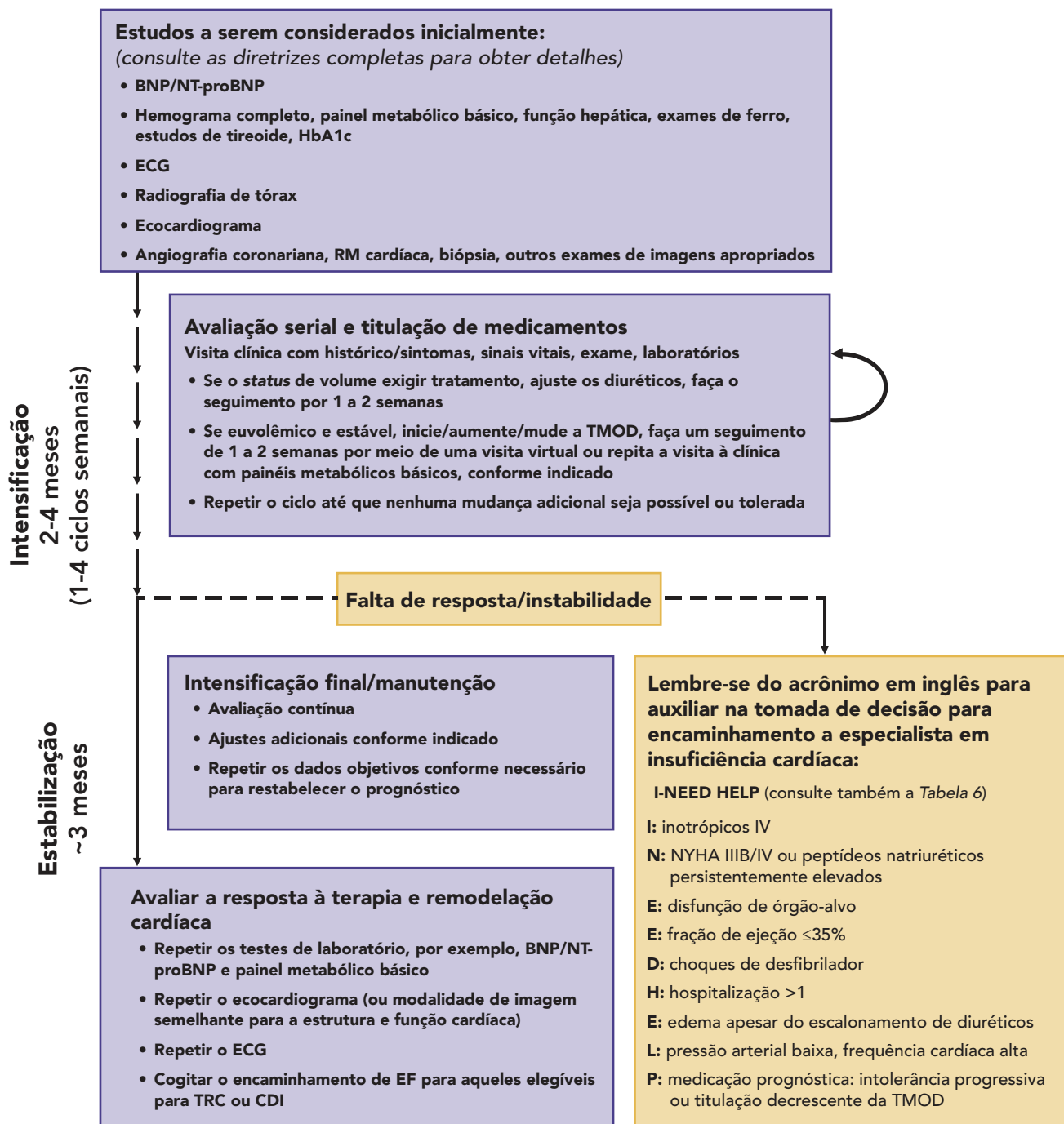
Um ecocardiograma, com imagens de distensão quando disponível, é recomendado na avaliação do paciente com IC incidente para avaliar FEVE, função diastólica, tamanho da câmara, espessura da parede ventricular, anormalidades valvulares e parâmetros hemodinâmicos, incluindo pressão sistólica ventricular direita estimada, pressão venosa central e pressões de enchimento do VE. Assim que as doses ideais de TMod tenham sido alcançadas por 3 a 6 meses, a repetição dos exames de imagem pode ajudar na tomada de decisões sobre a terapia do dispositivo (cardioversor-desfibrilador implantável, terapia de ressincronização cardíaca ou reparo da válvula mitral transcater) ou encaminhamento para terapias avançadas (dispositivo de auxílio ventricular ou transplante). Em alguns pacientes, pode ser razoável esperar mais por essas decisões caso haja expectativa de que a remodelação do VE possa progredir ainda mais. Por exemplo, no estudo PROVE-HF, os aumentos na FEVE e a redução nos volumes do VE continuaram por 12 meses em alguns pacientes ([11](#)). A repetição do exame de imagem também pode ser cogitada em momentos de mudanças importantes no quadro clínico ([3](#)). São injustificados os ecocardiogramas de vigilância de rotina (por exemplo, anualmente) na ausência de mudança no quadro clínico ou de algum outro sinal de risco. Caso a ecocardiografia não forneça uma avaliação da FEVE, as diretrizes recomendam outras modalidades, incluindo ventriculografia com radionuclídeos ou ressonância magnética ([3](#)).

Quando a recuperação da FEVE $>40\%$ é observada no cenário de ICFe prévia, os desfechos melhoram ([54](#)). Os médicos frequentemente se deparam com a dúvida entre continuar a TMod ou reduzi-la/eliminá-la em pacientes com recuperação completa da FEVE. O estudo recente TRED-HF (*Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients with Recovered Dilated Cardiomyopathy/Retirada do Tratamento Farmacológico para Insuficiência Cardíaca em Pacientes com Cardiomiopatia Dilatada Recuperada*) averiguou essa questão, descobrindo que quase 50% dos indivíduos retirados da TMod tiveram um evento de IC em 6 meses ([55](#)). Portanto, na ausência de uma causa reversível definida para ICFe (por exemplo, cardiomiopatia mediada por taquicardia), a TMod atual deve ser mantida ([56](#)).

5.2.5. Biomarcadores: quando solicitar peptídeos natriuréticos

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) e o NT-proBNP são os biomarcadores mais estudados na IC. Eles desempenham um papel no diagnóstico e prognóstico: concentrações mais

FIGURA 4 Teste e titulação de medicação após diagnóstico de ICFer



BNP = peptídeo natriurético do tipo B; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; ECG = eletrocardiograma; EF = eletrofisiologista; HbA1c = hemoglobina A1c; IC = insuficiência cardíaca; ICFer = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IV = intravenoso; NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; NYHA = New York Heart Association; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

TABELA 6 Indicadores para encaminhamento de paciente com IC a um especialista/programa

Cenário clínico	Indicadores
1. IC de início recente (independentemente de FE): encaminhar para avaliação de etiologia, avaliação orientada por diretrizes e manejo de terapias recomendadas e assistência no manejo da doença, incluindo cogitar o uso de exame de imagem avançado, biópsia endomiocárdica ou teste genético para avaliação primária de IC de início recente	
2. IC crônica com características de alto risco, como desenvolvimento ou persistência de um ou mais dos seguintes fatores de risco:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Necessidade de inotrópicos intravenosos crônicos ■ Sintomas persistentes de classe funcional III-IV da NYHA de congestão ou fadiga profunda ■ Pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg ou hipotensão sintomática ■ Creatinina $\geq 1,8$ mg/dL ou NUS ≥ 43 mg/dL ■ Início de fibrilação atrial, arritmias ventriculares ou choques repetitivos de CDI ■ Duas ou mais visitas ao serviço de emergência ou internações por agravamento da IC nos últimos 12 meses ■ Incapacidade de tolerar betabloqueadores doseados de modo ideal e/ou IECA/BRA/IRAN e/ou antagonistas de aldosterona ■ Deterioração clínica, conforme indicado pelo agravamento do edema, aumento dos biomarcadores (BNP, NT-proBNP, outros), piora no teste de exercício, descompensação hemodinâmica ou evidência de remodelação progressiva no exame de imagem ■ Alto risco de mortalidade usando um modelo de risco validado para avaliação adicional e consideração de terapias avançadas, como o Modelo de insuficiência cardíaca de Seattle
3. Redução persistente da FEVE $\leq 35\%$ apesar de TMOD por ≥ 3 meses: encaminhar para consideração de terapia com dispositivo naqueles pacientes sem uso prévio de CDI ou TRC, a menos que a terapia com dispositivo seja contraindicada ou inconsistente com os objetivos gerais de cuidado	
4. É necessária uma segunda opinião sobre a etiologia da IC; por exemplo:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Isquemia coronariana e o possível valor da revascularização ■ Doença valvular cardíaca e o possível valor do reparo valvar ■ Suspeita de miocardite ■ Cardiomiopatas específicas estabelecidas ou suspeitas (por exemplo, cardiomiopatia hipertrófica, displasia arritmogênica do ventrículo direito, doença de Chagas, cardiomiopatia restritiva, sarcoidose cardíaca, amiloide, estenose aórtica)
5. Revisão anual necessária para pacientes com IC avançada estabelecida, na qual pacientes/cuidadores e médicos discutem as terapias atuais e potenciais para eventos previstos e imprevistos, possível trajetória e prognóstico da IC, preferências do paciente e planejamento de cuidados avançados	
6. Avaliação do paciente para possível participação em um ensaio clínico	

BNP = peptídeo natriurético do tipo B; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; CDI = cardioversor-desfibrilador implantável; FE = fração de ejeção; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC = insuficiência cardíaca; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-nepirilina; NT-proBNP = fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B; NYHA = *New York Heart Association*; NUS = nitrogênio ureico no sangue; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes; TRC = terapia de ressincronização cardíaca.

altas de BNP ou NT-proBNP em um paciente ambulatorial com ICFer indicam alto risco, principalmente quando as concentrações estão em elevação. As diretrizes de prática clínica atuais fornecem uma recomendação de Classe I para medir o BNP ou NT-proBNP para corroborar um diagnóstico clínico de IC, avaliar a gravidade da doença ou estabelecer o prognóstico (3).

Mais recentemente, biomarcadores foram examinados quanto ao seu papel como marcadores de resposta clínica à TMOD. Isso ocorre, em parte, por uma ampla variedade de TMODs poder reduzir as concentrações de BNP e NT-proBNP paralelamente aos benefícios dessas terapias. Pacientes cujas concentrações de peptídeo natriurético não diminuem com a TMOD (“não respondedores”) têm pior prognóstico e remodelamento VE mais deletério (7,57,58). No ensaio clínico GUIDE-IT (*Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in HF*/Orientação à Terapia Baseada em Evidências Usando Tratamento Intensificado por Biomarcadores na IC), entre pacientes com ICFer, reduzir o NT-proBNP para <1.000 pg/mL foi associado a remodelação reversa significativa e melhores desfechos (59). De modo semelhante, no estudo PROVE-HF, a velocidade e a magnitude da redução do NT-proBNP após o início do IRAN foram associadas a graus maiores de remodelamento cardíaco reverso e a melhores desfechos (7,54). Portanto, a medição de BNP ou NT-proBNP é útil para monitorar o risco, auxiliar na tomada de decisão sobre a solicitação de estudos de imagem para avaliar a remodelação do VE e fornecer dados objetivos importantes sobre a tomada de decisão para o encaminhamento a terapias avançadas de IC (Figura 4, Tabela 6). As

concentrações de BNP ou NT-proBNP são corroboradas por uma recomendação de diretriz de Classe I para determinar o prognóstico. No cenário de piora dos sintomas (60), a reavaliação do BNP ou NT-proBNP pode ser informativa. A disfunção renal grave pode interferir na interpretação das concentrações de peptídeos natriuréticos. É importante ressaltar que as evidências atuais não sugerem direcionar o tratamento a níveis específicos de BNP ou NT-proBNP.

Embora as concentrações crescentes de peptídeos natriuréticos estejam correlacionadas a desfechos adversos, essa relação pode ser confundida pelo uso de sacubitril/valsartana. Devido à inibição da neprilina, algumas vezes as concentrações de BNP aumentam modestamente em pacientes tratados com sacubitril/valsartana e tendem a não retornar rapidamente aos valores basais, apesar da terapia crônica. Por outro lado, as concentrações de NT-proBNP normalmente diminuem de modo muito mais consistente do que as concentrações de BNP, pois o NT-proBNP não é um substrato da neprilina (61). Os médicos devem interpretar os peptídeos natriuréticos no contexto da TMOD; recomenda-se cautela ao tentar interpretar os valores de BNP no contexto do tratamento com IRAN, com a medição de NT-proBNP podendo ser preferível nesse cenário. No entanto, durante o tratamento, qualquer biomarcador prevê o risco de desfechos adversos graves em pacientes tratados com sacubitril/valsartana (8).

5.2.6. Avaliação da pressão de enchimento: quando e como medir as pressões de enchimento

Visto que o cateterismo da artéria pulmonar de rotina não é recomendado para o manejo da congestão, a avaliação

hemodinâmica invasiva e da pressão de enchimento pode, ocasionalmente, ajudar a corroborar a tomada de decisão. Por exemplo, em pacientes que apresentam sintomas refratários apesar da percepção do uso adequado de diuréticos, aqueles que desenvolvem piora da função renal em tentativas de aumentar as doses de agentes diuréticos ou aqueles com internação repetida por congestão, uma compreensão melhor das pressões de enchimento e da hemodinâmica pode auxiliar nas mudanças fundamentais nas terapias de IC. Os resultados do cateterismo da artéria pulmonar também podem ajudar a selecionar candidatos para terapias avançadas, incluindo transplante ou suporte circulatório mecânico.

Recentemente, tem-se dado atenção ao uso de sensores implantáveis para orientar a avaliação da pressão de enchimento em pacientes ambulatoriais com IC. No estudo CHAMPION (*CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III HF Patients/Sensor Cardíaco CardioMEMS Permite Monitorar a Pressão para Melhorar os Desfechos em Pacientes com IC Classe III da NYHA*), pacientes com sintomas de IC Classe III da NYHA foram aleatoriamente selecionados para receber um monitor de pressão arterial pulmonar implantável sem fio em comparação aos cuidados usuais (62). Os pacientes cujo manejo baseou-se nos dados de monitoramento da pressão arterial pulmonar implantável apresentaram mais alterações na TMOD e nas doses de diuréticos (63). Além disso, aqueles cujo manejo foi feito com monitoramento de pressão arterial pulmonar implantável tiveram uma redução relativa de 28% na internação por IC (0,49 evento/paciente/ano no braço de tratamento vs. 0,69 evento/paciente/ano no braço de controle; $p < 0,001$). Essa melhora foi observada em pacientes com ICFer e IC com FE preservada. Isso sugere que, em pacientes bem selecionados com congestão recorrente, essa estratégia de monitoramento altamente especializada pode orientar a tomada de decisão terapêutica. O impacto na mortalidade é desconhecido, mas está sendo avaliado em um ensaio clínico randomizado em andamento, o GUIDE-HF (*Hemodynamic-Guided Management of HF/Manejo da IC Guiado por Hemodinâmica*). Uma abordagem baseada em equipe pode ser necessária para uma melhor implantação dessa estratégia de monitoramento (consulte a Seção 5.8).

Os pacientes em TMOD ideal que apresentam características de alto risco (Seção 5.3 e Tabela 6) ou uma resposta insatisfatória à terapia devem ser cogitados para encaminhamento a um especialista avançado em IC, conforme discutido na próxima seção.

5.3. Quando consultar um especialista em IC

O encaminhamento adequado e oportuno para um especialista em IC e/ou programa de IC é essencial em pacientes selecionados com o intuito de otimizar as terapias e avaliar as opções de cuidados avançados de IC (Tabela 6) (3,64). Os encaminhamentos devem ser feitos para consulta e, se indicado, para comanejo e cogitação de terapias avançadas (transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico),

reconhecimento e tratamento de cardiomiopatias específicas ou incomuns ou revisão anual (3,65-71). Os desencadeadores clínicos para encaminhamento (Tabela 6) incluem sintomas persistentes ou de piora, eventos clínicos adversos ou outras características que sugerem que o paciente apresenta alto risco de progressão da doença ou morte (53,72-75).

5.4. Como enfrentar os desafios da coordenação de cuidados

A prestação de cuidados ideais de IC centrados no paciente é complexa. A variedade de tratamentos disponíveis, especialmente aqueles para pacientes com ICFer, inclui vários medicamentos, dispositivos cardíacos, cirurgias e adaptações de estilo de vida, todos requerendo orientação, monitoramento e engajamento. Por exemplo, é frequente que pacientes com ICFer necessitem de cuidados com consulta fornecidos por especialistas em eletrofisiologia para implantar, monitorar e ajustar dispositivos como cardioversor-desfibrilador implantável ou dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca. Conforme descrito na Seção 5.9, a complexidade dos cuidados da IC é ainda mais exacerbada pela frequente coexistência de comorbidades cardíacas e não cardíacas encontradas em pacientes com IC. Comorbidades são particularmente comuns em idosos. Mais de 50% dos pacientes com IC da Medicare têm quatro ou mais comorbidades não cardiovasculares, e mais de 25% têm seis ou mais (76). As necessidades de cuidados para comorbidades podem complicar e, em alguns casos, impedir o uso ideal das terapias para IC. Por fim, a complexidade médica inerente à maioria dos pacientes com IC geralmente requer o envolvimento de vários médicos em muitos ambientes de cuidados (por exemplo, hospitais, unidades de reabilitação e clínicas ambulatoriais). Isso aumenta o risco de ineficiências na prestação de cuidados, falhas na comunicação, potenciais interações medicamentosas e perdas de oportunidades para obter desfechos ideais para IC.

À medida que novos medicamentos e dispositivos são disponibilizados e requerem comunicação ideal entre várias partes, incluindo o paciente, a coordenação do cuidado é especialmente importante. Por exemplo, ao cuidar de pacientes com IC que têm DM2 comórbida e estão sendo cogitados para novas terapias modificadoras da glicose (inibidores do SGLT2), as abordagens possíveis incluem uma abordagem “consultiva” ou uma abordagem de “equipe”. Em uma abordagem consultiva, o especialista cardiovascular consulta o médico diabético e/ou o paciente durante a prestação de cuidados (31). Em uma abordagem de equipe, um grupo multidisciplinar interprofissional de médicos (por exemplo, cuidados primários, endocrinologistas, cardiologistas, farmacêuticos, enfermeiras, profissionais de prática avançada e nutricionistas) cogitam as novas terapias coletivamente (31). Independentemente disso, todas as abordagens para o manejo da ICFer precisam ser centradas no paciente, usar a tomada de decisão compartilhada e envolver a comunicação interdisciplinar (31).

TABELA 7 Competência essencial para uma equipe de IC

- Diagnóstico de IC e monitoramento da progressão
- Prescrição, titulação e monitoramento do tratamento
- Orientação ao paciente e ao cuidador sobre a doença e os tratamentos
- Prescrição de estilo de vida (por exemplo, dieta, exercícios), orientações e monitoramento
- Avaliação, tratamento e monitoramento de apoio psicológico e social
- Aconselhamento e cuidados paliativos e de fim de vida
- Coordenação de cuidados para comorbidades concomitantes

IC = insuficiência cardíaca.

Ensaio clínico randomizado demonstraram a superioridade da abordagem baseada em equipe em comparação aos cuidados usuais em pacientes com IC (77-80) no que diz respeito aos riscos de morte, internação, tempo de internação e qualidade de vida (81-84). Esses desfechos são geralmente associados a uma maior adesão à TMOD, a maiores proporções de pacientes recebendo doses eficazes de medicamentos e ao reconhecimento precoce de sinais e sintomas de IC (85,86). Os cuidados em equipe à IC são, portanto, recomendados nas diretrizes mais recentes para IC (3).

Entre as habilidades necessárias para as equipes de atendimento, estão: proficiência no monitoramento da progressão e exacerbação da IC, coordenação dos cuidados, prescrição e monitoramento do tratamento e orientação aos pacientes e seus cuidadores (Tabela 7).

O cuidado eficaz à IC baseado em equipe pode ser alcançado com equipes pequenas, desde que as habilidades necessárias estejam disponíveis. A composição das equipes de atendimento pode continuar evoluindo. Por exemplo, os programas de intervenção da válvula mitral transcater requerem colaboração com cardiologia, cirurgia cardíaca, anestesiologia, exames de imagem, enfermagem e serviços sociais. Eles também exigem que outros profissionais médicos estejam envolvidos na seleção de pacientes pré-procedimento, no manejo intraprocedimento, nos cuidados pós-procedimento intra-hospitalares e pós-alta e também nos relatórios de desfechos de seguimento. Cada programa definirá as funções e responsabilidades dos vários membros da equipe de atendimento em um esforço para haver uma comunicação eficaz e obter desfechos ideais para o paciente (87). Além disso, há inovações recentes na prestação de cuidados para IC que também podem ajudar, como visitas em grupo, videoconferência remota com especialistas e programas de telemonitoramento (88-93). Conforme observado anteriormente, a pandemia de COVID-19 acelerou a aceitação e a recuperação de cuidados virtuais, incluindo visitas por telefone e vídeo. Além disso, os programas de monitoramento remoto de pacientes com IC quanto a sinais precoces de descompensação clínica também foram acelerados pela pandemia devido à capacidade de avaliar os pacientes sem expô-los desnecessariamente à COVID-19. Esses avanços podem, em última análise, ter um impacto sobre os cuidados

para IC por muito tempo depois que a pandemia diminuir. Por exemplo, a comunicação pode ser aprimorada com recursos de telessaúde, aproveitando o monitoramento remoto de sintomas que surgiram entre as consultas, o que pode ser usado para informar as decisões clínicas por meio do engajamento do paciente no autocuidado (94). Será importante estudar rigorosamente a capacidade da telessaúde no manejo eficaz dos pacientes com ICFer. Nesse ínterim, as consultas virtuais servem como uma forma para evitar atrasos no atendimento, incluindo titulação remota da TMOD, se necessário, enquanto são tomadas as precauções adequadas para manter pacientes e cuidadores seguros durante a pandemia de COVID-19.

Os potenciais componentes de infraestrutura para suporte aos cuidados para IC baseados em equipe são detalhados na Tabela 8.

Os registros eletrônicos de saúde são essenciais para a comunicação e coordenação dos cuidados. Ferramentas de monitoramento e engajamento de pacientes que podem detectar sinais precoces de descompensação de IC e encorajar a adesão a terapias eficazes também são uma importante ajuda. Há muitas inovações tecnológicas recentes nessa área, como dispositivos implantáveis de monitoramento da pressão arterial pulmonar (62), monitores de atividade vestíveis (95), *smartphones* e outros aplicativos móveis (96), que têm o potencial de melhorar o monitoramento e o engajamento do paciente (96). Esses avanços foram acompanhados por novos códigos de cobrança para atividades de monitoramento remoto. No entanto, como observado anteriormente, essas inovações ainda não foram comprovadas, de modo que o foco deve permanecer na eficácia e nas evidências em vez de no formato dessas ferramentas. Além disso, esses programas exigirão uma forma clara e eficaz para que as equipes de atendimento recebam as informações, analisem-nas e ajam a respeito. Abordagens de “baixa tecnologia”, como pesos diários e algoritmos para o manejo da IC, podem ser suficientes para ajudar alguns pacientes quanto ao autocuidado. De todo modo, entender quem recebe e age com base nos dados é tão importante quanto estabelecer programas para monitorar os dados gerados pelo paciente. Ferramentas educacionais para pacientes e cuidadores também dão suporte aos cuidados para IC baseados em equipe. Avanços recentes na otimização da instrução em saúde e no fortalecimento do engajamento e do automanejo do paciente nos cuidados para IC são promissores a esse respeito (97,98). O monitoramento contínuo da implementação, dos desfechos e da segurança do cuidado baseado em equipe por meio de coleta de dados periódicos, análise, referências e, conforme necessário, melhorias de processo são um aspecto essencial do cuidado ideal para IC baseado em equipe.

5.5. Como aprimorar a adesão

5.5.1. Não adesão à medicação

A adesão do paciente é fundamental para a eficácia terapêutica da TMOD. A adesão à medicação é definida como a taxa em que os medicamentos são tomados conforme a

TABELA 8 Potenciais componentes de infraestrutura para suporte aos cuidados para IC baseados em equipe

Modalidade	Desafios	Benefícios potenciais
Registros eletrônicos de saúde	<ul style="list-style-type: none"> Facilidade de acesso Interoperabilidade com outros repositórios eletrônicos de dados Precisão dos dados, incluindo dados ausentes 	<ul style="list-style-type: none"> Redução de erros Suporte à decisão (por exemplo, aplicativo móvel ACC TreatHF) Reconciliação de medicação precisa para facilitar a adesão às diretrizes Portal do paciente para facilitar o envolvimento do paciente/cuidador, incluindo desfechos relatados pelo paciente e outros dados gerados pelo paciente (se disponíveis)
Dispositivos para o monitoramento de pacientes (por exemplo, balanças, dispositivos implantados, dispositivos de bioimpedância, sensores hemodinâmicos vestíveis)	<ul style="list-style-type: none"> Precisão Falso alerta Custo-efetividade Necessidades de infraestrutura/recursos, incluindo manejo e triagem de dados precisos 	<ul style="list-style-type: none"> Alerta precoce e redução da morbidade
Monitores de atividade vestíveis	<ul style="list-style-type: none"> Precisão 	<ul style="list-style-type: none"> Treinamento/adesão à atividade física Deteção precoce de arritmias (por exemplo, FA)
Smartphones ou outras tecnologias móveis	<ul style="list-style-type: none"> Necessidade de aplicativos mais úteis ou de outras tecnologias móveis, incluindo ter sistemas de suporte em vigor para fornecer equipamentos e treinamento de uso Possíveis problemas de privacidade 	<ul style="list-style-type: none"> Rastreamento de atividades Registros de dieta Controle de peso Comunicação com a equipe de IC Solicitação de adesão a medicação e a estilo de vida

ACC = American College of Cardiology; FA = fibrilação atrial; IC = insuficiência cardíaca.

prescrição, de modo que a não adesão não seja dicotômica, mas, sim, um espectro de tipos e graus de discordância com a prescrição de medicamentos (99). As estimativas de não adesão significativa em pacientes com ICFer variam de 20% a 50% (100-103), com algumas diferenças conforme o medicamento (104). Essa não adesão está associada a piores desfechos na IC (105,106). Além da não adesão, uma grande proporção de pacientes com ICFer não recebe doses-alvo de terapias médicas (107), mesmo na ausência de intolerância documentada.

Os motivos para a não adesão são complexos (108,109), conforme descrito na Tabela 9. A não adesão não intencional é considerada mais comum do que a não adesão intencional (99,110). Como a Tabela 9 mostra, a capacidade dos pacientes de seguir os planos de tratamento de maneira ideal é comprometida com frequência por mais de uma barreira (111,112).

Pacientes com IC, especialmente aqueles com ICFer, têm indicação para múltiplas terapias medicamentosas. Além disso, a população com IC apresenta uma prevalência crescente de comorbidades que necessitam de suas próprias terapias farmacológicas. Como resultado, os pacientes com IC recebem, em média, seis medicamentos diferentes, totalizando mais de 10 doses diárias (113,114). Consequentemente, as intervenções que visam a adesão na IC devem ser multidisciplinares, multifatoriais e personalizadas conforme as demandas particulares vivenciadas pelo paciente.

5.5.2. Abordagens gerais para aprimorar a adesão

A avaliação regular da adesão ajuda a orientar as abordagens individuais e a adequar a intensidade e o tipo de intervenções de adesão. Curiosamente, no entanto, os médicos tendem a superestimar a adesão real e não existe uma medida perfeita de adesão.

Na última década, houve uma transição de uma abordagem hierárquica de adesão à medicação para uma abordagem compartilhada, com maior foco em soluções de sistemas (Tabela 10).

Dessa forma, primeiro a linguagem mudou de “conformidade” do paciente para “adesão” e, agora, para “ativação”, “engajamento” e “capacitação” (115). Dentro desse novo paradigma, os pacientes são vistos como necessitando de apoio, e a culpa é contraproducente. Tomada de decisão compartilhada, abordagens holísticas para várias condições crônicas, transparência de custos, responsabilidade pessoal e teorias comportamentais são a base de muitas das abordagens em evolução para aumentar a adesão à medicação (116,117). Seis categorias de intervenções foram identificadas: orientação ao paciente; manejo de regime de medicação; consulta de farmacêutico clínico para comanejo de doenças crônicas; terapias cognitivo-comportamentais; lembretes para a administração de medicamentos; e incentivos para promover a adesão (102). Uma revisão sistemática e metanálise com 771 ensaios de intervenção sobre adesão à medicação demonstrou

TABELA 9 Motivos para a não adesão (Organização Mundial da Saúde)

Paciente	<ul style="list-style-type: none"> Percepção de falta de efeito Fraca instrução em saúde Comprometimento físico (visão, cognição) Condições de saúde mental (depressão, ansiedade) Isolamento social Comprometimento cognitivo (demência)
Condição médica	<ul style="list-style-type: none"> Alta complexidade do regime de IC Impacto de comorbidades (por exemplo, depressão) Polifarmácia devido a várias comorbidades
Terapia	<ul style="list-style-type: none"> Frequência de dosagem Polifarmácia Efeitos colaterais
Fator socioeconômico	<ul style="list-style-type: none"> Custos diretos Acesso difícil à farmácia Falta de apoio social Pessoa em situação de rua
Sistema de saúde	<ul style="list-style-type: none"> Comunicação ruim Silos de atendimento Sem novas retiradas automáticas Dificuldade em navegar pelos programas de assistência ao paciente

IC = insuficiência cardíaca.

TABELA 10 Dez formas para aprimorar a adesão

1. Aproveitar as oportunidades quando os pacientes estiverem mais predispostos à adesão
■ Início intra-hospitalar/pré-alta após descompensação
2. Levar a perspectiva do paciente em consideração
■ Começar com os objetivos da terapia (sentir-se melhor e viver mais), depois discutir como ações específicas (início da medicação, intensificação, monitoramento e adesão) ajudam a chegar a esses objetivos (por exemplo: Plano de ação para minha insuficiência cardíaca do ACC)
■ Usar ajudas de tomada de decisão quando disponíveis (exemplo: Recursos para insuficiência cardíaca CardioSmart)
■ Perguntar aos pacientes com quais métodos de ensino eles aprendem melhor e praticar esses métodos
■ Usar materiais educativos culturalmente relevantes aos pacientes
3. Simplificar os regimes de medicação sempre que possível
4. Levar custos e acessos em consideração
■ Familiarizar-se e defender sistemas que ajudem a tornar a divisão de custos automática, imediata e transparente
■ Prescrever medicamentos de baixo custo caso a eficácia seja semelhante
■ Facilitar o acesso à assistência de coparticipação
■ Discutir coparticipações diretas proativamente
■ Prescrever quantidades de 90 dias para novas retiradas
5. Comunicar-se com outros médicos envolvidos no atendimento, idealmente de modo facilitado por registros eletrônicos de saúde
6. Orientar usando informações práticas e que os pacientes entendam
■ Fornecer uma explicação por escrito da finalidade de cada medicamento prescrito
■ Planejar visitas ao farmacêutico para regimes de medicação complexos
■ Usar o princípio de <i>teach back</i> para reforçar a orientação
7. Recomendar ferramentas que ajudem na adesão em tempo real
■ O paciente ou um cuidador deve organizar os medicamentos a cada semana
■ Configurar o despertador para todos os horários em que se devem tomar os medicamentos
■ Usar <i>smartphones</i> ou outros aplicativos móveis de saúde que forneçam uma plataforma interativa para orientação, lembretes, avisos e rastreamento de adesão
8. Levar fatores de ajuda comportamentais em consideração
■ Entrevista motivacional
■ Participar de projetos de benefícios ao engajamento
9. Antever problemas
■ Comunicar efeitos colaterais comuns
■ Fornecer instruções sobre quando ligar para solicitar novas retiradas ou relatar problemas
■ Lembrar aos pacientes que usam programas de assistência farmacêutica que novas retiradas ou novos pedidos não são automáticos
10. Monitorar a adesão e segmentar os pacientes em risco
■ Fazer perguntas diretamente aos pacientes (por exemplo, "Quantas vezes na semana você deixa de tomar seus medicamentos?"; "Seus medicamentos acabaram recentemente?")
■ Fazer a reconciliação de medicamentos nas consultas, com foco nas discrepâncias
■ Avaliar as unidades de dosagem restantes (ou seja, contar o excesso de comprimidos restantes)
■ Monitorar as retiradas em farmácias usando bancos de dados clínicos disponíveis ou alertas automatizados para falhas de retiradas ou novas retiradas
■ Analisar os níveis de medicamentos disponíveis (por exemplo, digoxina, RNI) ou concentrações de BNP/NT-proBNP
■ Planejar visitas domiciliares de prestadores de saúde para pacientes que necessitem

ACC = American College of Cardiology; BNP = peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP = fragmento N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo B; RNI = razão normalizada internacional.

que as intervenções mais eficazes foram realizadas pessoalmente por farmacêuticos e administradas diretamente aos pacientes, com um foco específico em intervenções baseadas no hábito (118). Em uma revisão sistemática de 57 estudos (119), as intervenções para melhorar a adesão de pacientes com IC foram associadas a uma mortalidade mais baixa (risco

relativo: 0,89; ICf95%: 0,81 a 0,99) e reinternação (razão de chance: 0,79; ICf95%: 0,71 a 0,89). Uma revisão sistemática com 27 estudos de intervenções móveis de saúde para doenças cardiovasculares, incluindo IC (120,121), descobriu que a saúde móvel melhorou significativamente a adesão à terapia médica (razão de chance: 4,51; p < 0,00001).

TABELA 11 Coortes de pacientes específicos em cuidados para IC

Coortes de pacientes	Descrição	Recomendações baseadas em evidências	Riscos	Incertezas
Pacientes afro-americanos	Autodeclaração	TMOD	<ul style="list-style-type: none"> ■ IRANs, IECAs e BRAs: possivelmente com maior risco de angioedema em comparação a pacientes caucasianos ■ Risco incerto de hipotensão ao combinar novos medicamentos com HYD/ISDN 	Desfechos esperados de IRAN, inibidores de SGLT2 e/ou ivabradina em pessoas tratadas com HYD/ISDN
Idosos	≥75 anos de idade	<ul style="list-style-type: none"> ■ TMOD, mas reconhecer que essa população foi excluída de muitos estudos que corroboram TMOD ■ Cogitar iniciar com doses mais baixas de TMOD 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Quedas potenciais ■ Piora da função renal ■ Polifarmácia ■ Comorbidade 	Eficácia de TMOD em doses mais baixa nos desfechos
Pacientes frágeis	Atende aos critérios de fragilidade estabelecidos (134)	TMOD conforme tolerada	<ul style="list-style-type: none"> ■ Resposta incerta a TMOD ■ Risco possivelmente maior de reações adversas a medicamentos 	Capacidade de ter um impacto na história natural de pessoas frágeis com IC

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; HYD/ISDN = hidralazina/dinitrato de isossorbida; IC = insuficiência cardíaca; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprililina; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose-2; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

5.5.3. Sistema e política de promoção à adesão

Pacientes individuais e médicos devem ter o suporte de sistemas que ajudem o paciente certo a obter a terapia certa e no momento certo (122). Ferramentas automatizadas de triagem e avaliação podem identificar e direcionar os pacientes em maior risco de não adesão (por exemplo, aqueles com demência, depressão, em situação de rua ou usuários de drogas) (123). As tecnologias de informação em saúde estão com uma capacidade cada vez maior de coletar dados agrupados sobre o preenchimento de receitas, bem como de compartilhar esses dados entre os prestadores de cuidados e entre os ambientes. Isso proporciona o potencial de caracterizar a adesão do paciente à medicação em tempo real e identificar automaticamente os problemas. Algoritmos baseados em registros eletrônicos de saúde para identificar e otimizar o uso de TMOD já estão sendo usados para esses fins (124-126).

Vários outros mecanismos podem ajudar a otimizar a adesão:

1. A integração de farmacêuticos, navegadores de pacientes e enfermeiros na prática colaborativa pode ajudar na otimização da TMOD (127-131).
2. A limitação das coparticipações foi associada a pequenos aumentos no preenchimento de prescrições de pacientes (101,132). Os projetos de planos baseados em valor que adaptam a divisão de custos ao valor são promissores.
3. Os modelos de Incentivos e engajamento do beneficiário do *CMS Innovation Center* têm como objetivo apoiar a adesão do paciente (<https://www.cms.gov/newsroom/fact-sheets/beneficiary-engagement-and-incentives-models-shared-decision-making-model>).
4. Os incentivos financeiros ou outras recompensas pela adesão aos medicamentos podem reduzir os custos de medicamentos altamente eficazes e baratos na ICFer, como betabloqueadores.

5.6. O que é necessário em coortes de pacientes específicos: afro-americanos, idosos e pessoas frágeis

Geralmente, os ensaios clínicos randomizados envolvem apenas um subconjunto de pacientes com ICFer, resultando em uma diversidade demográfica, econômica e clínica limitada. Consequentemente, há incertezas sobre os benefícios e riscos das terapias para ICFer em pacientes que não se assemelham àqueles que fizeram parte dos estudos. Como resultado, as orientações de terapias às populações menos estudadas baseiam-se apenas em aproximações de riscos e benefícios (Tabela 11) (133).

Entre os exemplos de populações que foram relativamente pouco estudadas em ensaios clínicos sobre ICFer, estão afro-americanos, idosos (≥75 anos) e pacientes frágeis.

Afro-americanos. IRANs, inibidores do SGLT2 e ivabradina foram testados em populações de ensaios clínicos que contaram com poucos ou nenhum afro-americano. Na verdade, o SHIFT, um importante estudo sobre ivabradina, não incluiu quase nenhum afro-americano (12,28,135). Contudo, não foram observadas diferenças significativas na eficácia dos IRANs ou inibidores do SGLT2 por raça. Agora, a ivabradina está sendo ativamente estudada em afro-americanos com IC. Dado os benefícios estabelecidos ao público em geral, recomendamos que os afro-americanos recebam esses medicamentos mais novos como parte de sua TMOD para IC.

Uma importante terapia entre os afro-americanos com ICFer é com HYD/ISDN. No entanto, o benefício combinado de HYD/ISDN com um IRAN, inibidor do SGLT2 e/ou ivabradina é menos claro, mas essa falta de clareza não deve impedir a prescrição desses novos medicamentos. Para afro-americanos, é comum a subprescrição de HYD/ISDN, que compõe um tratamento com benefícios de sobrevivência isolados para aqueles com essa raça autodeclarada. Iniciar medicamentos baseados em evidências deve ser prioritário em todas as populações aplicáveis. Recomendamos cogitar as

prescrições de HYD/ISDN e IRAN para pacientes afro-americanos, reconhecendo que ambas agem alegadamente por meio da regulação positiva das vias do monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) e podem aumentar o risco de hipotensão. Além disso, o risco de angioedema tanto com IECAs quanto com IRANs é maior em pacientes afro-americanos (136).

A orientação clínica para o tratamento de IC em pacientes afro-americanos inclui:

- a. *Estabelecer a TMOD com um IRAN/IECA/BRA (preferência por IRAN, se possível), um betabloqueador e um antagonista da aldosterona; se estável, siga com a titulação de HYD/ISDN (começando com uma dose baixa, mas vise as doses usadas nos ensaios clínicos randomizados principais [Tabela 1, Figura 3G]). Para aqueles com sintomas persistentes de Classe III a IV da NYHA, a titulação deve prosseguir com monitoramento cuidadoso da pressão arterial e monitoramento próximo de outros efeitos colaterais (como dor de cabeça, tontura). (Nota: HYD/ISDN estão disponíveis como uma combinação de dose fixa ou como medicamentos individuais. As diretrizes do ACC/AHA/ICSA considera qualquer forma aceitável nesse contexto.)*
- b. *Evite IRANs em contextos de angioedema conhecido ou hereditário com IECAs ou BRAs.*
- c. *Se a frequência cardíaca permanecer acima da meta em ritmo sinusal, pode-se cogitar a ivabradina; no entanto, devido à escassez de dados quanto a afro-americanos, otimize a dosagem de betabloqueadores preferencialmente.*
- d. *O uso de um inibidor do SGLT2 também deve ser cogitado como tratamento concomitante para ICFEr em afro-americanos. É importante ressaltar que, devido ao risco de IC em afro-americanos, o uso de um inibidor do SGLT2 é especialmente importante no estágio pré-IC para reduzir o aparecimento da doença em pessoas com diabetes conhecida.*
- e. *As barreiras sociais à TMOD e ao manejo ideal da ICFEr devem ser avaliadas e, quando presentes, devem ser tratadas para evitar desigualdades em relação à saúde nos desfechos da ICFEr (137).*
- f. *Todas as decisões de tratamento devem ser determinadas após uma conversa com o paciente que seja informada, culturalmente adequada e compartilhada sobre a tomada de decisão, devendo considerar os riscos e benefícios do tratamento.*

Idosos. Os idosos, especialmente os muito idosos, representam mais um enigma para o manejo da IC. Em geral, o limite superior de idade para inclusão em ensaios clínicos sobre IC foi 75 ± 5 anos; essencialmente, não há dados randomizados para medicamentos ou dispositivos em pacientes com mais de 80 anos de idade. Embora os dados do DAPA-HF possam informar o uso de um inibidor do SGLT2 em pessoas com mais de 75 anos, para outras terapias para ICFEr baseadas em evidências, os dados observacionais representam as únicas linhas de evidência que corroboram benefícios de tratamento semelhantes em pacientes idosos. No entanto, as doses-alvo para TMOD devem ser testadas em pacientes idosos, com estreita vigilância a quaisquer reações adversas aos medicamentos. O perfil farmacocinético da TMOD em

função da idade não é conhecido, com maiores riscos de eventos adversos (133) tendo sido descritos em populações idosas. Consequentemente, as doses ideais para pacientes mais velhos podem ser menores do que as estudadas em ensaios ou toleradas em pacientes mais jovens. Além disso, as decisões de medicação e dosagem devem ser feitas em um contexto holístico do paciente. Às vezes, a “desprescrição”, ou o processo de retirada da medicação ou redução da dose para corrigir ou prevenir complicações relacionadas à medicação, é uma ação adequada (138).

Fragilidade. A fragilidade é uma entidade fisiopatológica específica que afeta pelo menos 20% das pessoas com mais de 80 anos e amplifica a caquexia, a perda muscular e o declínio neurológico. A fragilidade aumenta o risco de IC e, quando ela já está presente, aumenta a morbimortalidade. Não existem evidências sugerindo que as terapias atuais devam ser suspensas nem que as doses devam ser modificadas em caso de fragilidade. Entre as potenciais intervenções, há a reabilitação de múltiplos domínios, juntamente com programas de apoio cognitivo e nutricional para acompanhar a TMOD padrão para ICFEr (139,140). Há avaliações padrão de fragilidade disponíveis (134).

5.7. Como fazer o manejo do custo de seus pacientes e o acesso a medicamentos para IC

O peso econômico da IC é grande, e espera-se que ele aumente acentuadamente em paralelo com os aumentos na prevalência de IC. Entre 2012 e 2030, os custos médicos diretos totais da IC devem aumentar de US\$ 21 bilhões para US\$ 53 bilhões (141), enquanto os custos totais (incluindo despesas indiretas) devem aumentar de US\$ 30,7 bilhões para US\$ 69,8 bilhões (5). Depois dos custos hospitalares, o custo dos medicamentos cardiovasculares é o segundo mais importante para pacientes com IC, sendo responsável por 15,6% dos custos diretos (142). Isso gera uma barreira financeira para muitos pacientes, a qual é agravada pelo fato de que a maioria dos pacientes com IC também tem várias comorbidades que requerem medicamentos adicionais. Por exemplo, a diabetes está presente em mais de 40% de todos os pacientes com IC, e a polifarmácia para o seu tratamento também está crescendo rapidamente (143).

Medidas de redução de custos. Há uma variedade de medidas de redução de custos que devem ser levadas em consideração em pacientes com IC (Tabela 12). Sempre que possível, equivalentes genéricos para TMOD devem ser cogitados. Os preços dos medicamentos genéricos comuns para a IC (digoxina, carvedilol e lisinopril) variam bastante, mesmo dentro de uma área geográfica limitada (144). Essa variabilidade nos preços pode ter implicações negativas para a adesão, encorajando os pacientes a “pesquisar” o melhor preço, aumentando o tempo e os custos de viagem e levando os pacientes a obter medicamentos em várias farmácias. O uso de várias farmácias impede a eficiência de haver um único farmacêutico que supervisionará todos os medicamentos de um paciente, identificará potenciais interações

TABELA 12 Estratégias para reduzir o custo de cuidados aos pacientes

- Coordenar os cuidados (incluindo laboratórios e exames de imagem) entre os médicos para minimizar a duplicação desnecessária
- Cogitar as limitações de cobertura de medicamentos (seguro, Medicaid etc.) ao prescrever
- Usar equivalentes genéricos para TMOD sempre que possível
- Trabalhar com um farmacêutico, assistente social ou navegador do paciente para identificar e navegar pelos programas de assistência ao paciente
- Solicitar igualdade de preço se um medicamento for encontrado a um custo inferior em outra farmácia

TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

medicamentosas, realizará a sincronização de medicamentos e avaliará a adesão, bem como fornecerá programas de manejo de doenças e garantirá que as vacinações estejam em dia. Dessa forma, pacientes e médicos devem ser encorajados a trabalhar com farmacêuticos, assistentes sociais e/ou navegadores de pacientes para ajudar a identificar programas de assistência de coparticipação e, quando possível, solicitar correspondência de preços caso outra farmácia ofereça o medicamento a um custo menor. Além disso, ferramentas de verificação de preço (por exemplo, GoodRx) podem ser usadas para ajudar os pacientes a localizar as unidades que oferecem os medicamentos a menor custo.

Medidas de acesso a medicamentos. As novas terapias de ICFEr costumam ser caras, tendo custos mensais e coparticipações mais elevados, e, frequentemente, são necessários mais tempo e esforço para obtê-las. Por exemplo, geralmente é necessária a autorização prévia dos planos de saúde para a cobertura desses medicamentos, o que pode servir como uma barreira significativa para a TMOD. Em 2017, o ACC e uma coalizão de 16 organizações médicas solicitaram a reforma do processo de autorização prévia e dos requisitos de manejo de utilização que aumentam a carga de trabalho clínica e limitam o acesso do paciente aos cuidados (consulte: https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/homepage/2017/PA_Reform_Principles.pdf) (145).

Gerenciar as aprovações de medicamentos pode ser algo demorado, mas há dicas para gerenciar esses processos descritas na Tabela 13.

É importante levar em consideração o custo-benefício de qualquer nova terapia para justificar os custos diretos. As análises de custo-efetividade de sacubitril/valsartana e ivabradina mostraram uma relação custo-efetividade incremental que se compara favoravelmente a outras terapias cardiovasculares aceitas quando foram adotadas ou aprovadas pela primeira vez (146-148). Os farmacêuticos podem ajudar a navegar em programas de cobertura de seguro e de assistência ao paciente para garantir o acesso aos medicamentos adequados. As solicitações padrão por meio de programas de assistência ao paciente permitem suprimentos para 90 dias com três retiradas para fornecer cobertura por 1 ano. No entanto, a verificação de renda e os procedimentos de novos pedidos estão entre os aspectos mais desafiadores para

TABELA 13 Informações úteis para o preenchimento de formulários de autorização prévia*

CrITÉRIOS de paciente

- Incluir fenótipo de IC: ICFEr; ICFEp
- Identificar a classe funcional da NYHA
- Incluir medição recente de FEVE com a documentação de origem, se solicitado
- Identificar o tratamento solicitado ou os testes adicionais necessários, com indicações corroboradas por evidências e/ou declarações de diretrizes quando aplicável; um julgamento clínico, especialmente para solicitações de teste, é uma justificativa apropriada
- Abordar terapias utilizadas previamente e a justificativa para mudar ou adicionar o tratamento solicitado
- Abordar contraindicações de uso conhecidas, efeitos adversos e etapas destinadas a minimizar os riscos de medicamentos ou procedimentos
- Documentar, quando apropriado, que atrasos ou interrupções da terapia podem causar danos ao paciente
- Trabalhar com recursos e profissionais de farmácia locais para atender conjuntamente aos requisitos de autorização prévia; não hesitar em apelar contra decisões que sejam contrárias ao melhor atendimento ao paciente. Documentar todas as etapas realizadas no prontuário do paciente.

*As informações necessárias podem variar dependendo do plano de saúde e do estado. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC = insuficiência cardíaca; ICFEp = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA = New York Heart Association.

pacientes e médicos em relação aos programas de assistência ao paciente (149). Muitas empresas farmacêuticas aceitam cartas assinadas por médicos indicando que o paciente não tem renda comprovada. Isso pode ser usado no lugar da documentação oficial de renda, embora essa opção não seja claramente aparente em muitos dos sites de programas de assistência ao paciente. De modo semelhante, pacientes e médicos precisam estar cientes dos procedimentos de novos pedidos, algo que fica ainda mais importante caso as doses sejam alteradas. Retiradas/novos pedidos nem sempre são enviados e, infelizmente, não podem ser solicitados antes de 60 dias após a aprovação. O Apêndice Suplementar 2 traz informações relativas aos produtos quanto à assistência no pagamento de novas terapias para IC e critérios de uso adequados para auxiliar no processo de autorização prévia.

5.8. Como fazer o manejo da complexidade crescente da IC

O ECDP sobre IC de 2017 foi motivado por um ambiente de manejo da ICFEr cada vez mais complexo e pela necessidade de auxiliar os médicos a navegarem nesse ambiente (2). Nos 3 anos desde sua publicação, a TMOD para ICFEr já tem medicamentos adicionais que melhoram os desfechos dos pacientes, aumentando ainda mais a complexidade de atingir o objetivo da TMOD em todos os pacientes com ICFEr. Conforme detalhado na Tabela 14, a modulação de 12 alvos fisiopatológicos agora demonstrou melhorar os sintomas e/ou desfechos para pacientes com ICFEr.

Esses alvos incluem não apenas aqueles modulados pelos tratamentos recomendados neste documento, como também os tratamentos emergentes. Por exemplo, o vericiguat, um estimulador de guanilil ciclase solúvel, demonstrou benefício

TABELA 14 Alvos fisiopatológicos importantes na ICFe crônica e hemodinamicamente estável e em tratamentos

Alvo	Terapia
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	IRANs/IECAs/BRA, antagonistas da aldosterona
Sistema nervoso simpático	Betabloqueadores
Peptídeos natriuréticos e outros vasodilatadores	Inibidor de neprilina (IRAN)
Cotransportador de sódio-glicose 2	Inibidores do SGLT2
Vasodilatação balanceada e modulação do estresse oxidativo	HYD/ISDN
Frequência cardíaca elevada	Betabloqueador, ivabradina
Guanilil ciclase	Estimuladores de guanilil ciclase solúvel
Alívio de congestão	Agentes diuréticos
Arritmias ventriculares	Cardioversor-desfibrilador implantável
Dissincronia ventricular devido a anormalidades de condução	Terapia de ressincronização cardíaca
Regurgitação mitral	Reparo cirúrgico ou percutâneo da válvula mitral
Capacidade aeróbica reduzida	Treinamento de exercícios aeróbicos

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; HYD/ISDN = hidralazina/dinitrato de isossorbida; ICFe = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilina; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2.

para o desfecho combinado de morte por causas cardiovasculares ou primeira internação por IC (150). A grande e crescente lista de alvos e terapias para ICFe complica bastante o manejo da IC para os pacientes e as equipes de atendimento. No entanto, vários princípios orientadores podem melhorar a tomada de decisão e a adesão à TMOD, o que, por sua vez, pode melhorar os desfechos do paciente.

Princípio 1: A TMOD é a base dos cuidados da IC, e a TMOD com o maior benefício esperado deve ser priorizada. Com base em grandes ensaios clínicos randomizados sobre ICFe, os IRANs, betabloqueadores baseados em evidências, antagonistas da aldosterona e inibidores do SGLT2 são medicamentos de primeira linha para todas as populações. HYD/ISDN também é um medicamento de primeira linha para afro-americanos autodeclarados. A ivabradina é um medicamento de segunda linha para populações selecionadas.

Princípio 2: As doses-alvo estão associadas a melhores desfechos. Tente atingir as doses-alvo de todas as terapias recomendadas na ausência de contraindicações e/ou intolerâncias. A titulação deve ocorrer mesmo que o paciente pareça estável ou que seus sintomas e/ou FE melhorem.

Princípio 3: Iniciar a TMOD imediatamente. O início atrasado está associado a nunca iniciar a TMOD (151).

Princípio 4: A atenção às barreiras clínicas, sociais e financeiras para alcançar a TMOD deve ser priorizada. O cuidado multidisciplinar deve ser direcionado às barreiras de cada paciente. Cogite fazer o encaminhamento antecipado a uma equipe de IC para obter assistência.

Princípio 5: O manejo diligente do estado do volume reduzirá os sintomas do paciente. A congestão leva aos sintomas e às internações. Caso o estado do volume não esteja claro, cogite a realização de cateterismo cardíaco direito e/ou o encaminhamento a um especialista em IC. A monitorização ambulatorial crônica da pressão arterial pulmonar pode ser cogitada em pacientes com internações no último ano que apresentem sintomas persistentes com esforço mínimo.

Princípio 6: A tolerabilidade e os efeitos colaterais dependem, em parte, de como e quando a TMOD é prescrita.

Cenário: Piora da função renal ou hiperpotassemia.

Use doses menores que as doses-alvo de um IRAN/IECA/BRA e interrompa o antagonista da aldosterona em caso de depuração de creatinina estimada <30 mL/min ou potássio sérico >5,0 mEq/L. Os dados disponíveis indicam um benefício de sobrevivência, mesmo com uma dose baixa de IECA, que pode ser a escolha padrão no cenário de insuficiência renal e pressão arterial marginal.

Cenário: Hipotensão sintomática.

Os sintomas hipotensivos podem ocorrer devido a diurese excessiva, uso de medicamentos não cardiovasculares com efeitos hemodinâmicos (por exemplo, agentes anticolinérgicos, tratamentos para aumento da próstata, entre outros), disfunção autonômica ou administração simultânea de vários medicamentos para IC. Tudo isso deve ser tratado antes de se decidir por doses mais baixas de terapias baseadas em evidências. Depois de excluir outras causas de hipotensão, use as doses com melhor tolerância da TMOD, aceitando que existem menos dados para o impacto de doses mais baixas no manejo da IC. Comorbidades clínicas e julgamento clínico devem ser usados para orientar quais TMODs serão reduzidas. Para hipotensão persistente, cogite o encaminhamento a um especialista avançado em IC.

Princípio 7: Cardioversor-desfibrilador implantável de prevenção primária e terapia de ressincronização cardíaca devem ser cogitados após o uso consistente de doses ideais de todas as TMODs por pelo menos 3 a 6 meses, seguido de reavaliação da FE e outras indicações de terapias com dispositivos.

Princípio 8: A correção da válvula mitral por cateter pode ser cogitada entre os pacientes sintomáticos com regurgitação mitral crônica moderada a grave, apesar das doses ideais de todas as TMODs.

Princípio 9: Concentre-se nos sintomas, na capacidade funcional e na função cardíaca do paciente. Mantenha a vigilância ao estado de saúde do paciente usando questionários de sintomas validados (por exemplo, o Questionário de Cardiomiopatia da Cidade do Kansas). Isso pode ser alcançado durante a reabilitação cardíaca, a qual deve ser usada para melhorar os desfechos relatados pelo paciente, reduzir as internações e melhorar a condição física.

Princípio 10: O valor de uma terapia para um paciente é a combinação dos benefícios e ônus e sua relação com os valores, objetivos e preferências do paciente. A tomada

de decisão compartilhada ajudará os pacientes e a equipe de saúde a chegar ao melhor plano de tratamento para cada paciente.

Princípio 11: O cuidado baseado em equipe é fundamental para otimizar a TMOd e pode incluir visitas de seguimento frequentes, visitas de tele-saúde e monitoramento remoto.

Empregue equipes multidisciplinares que incluam profissionais de prática avançada, enfermeiros clínicos e farmacêuticos para ajudar a titular a TMOd. O gerenciamento da equipe também facilita avaliações seriadas e cuidados longitudinais, incluindo o manejo de comorbidades.

5.9. Como fazer o manejo de comorbidades comuns

Em muitos casos, existe uma relação bidirecional entre a IC e certas comorbidades, em que a presença de uma pode aumentar o risco da outra, e o prognóstico para o paciente pode ser pior se ambas estiverem presentes simultaneamente.

Os pacientes com IC, principalmente os idosos, frequentemente apresentam outras comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares que afetam o prognóstico. Além de estar associada ao aumento da carga de sintomas, a presença de diversas condições crônicas pode contribuir para a progressão da doença de base e, muitas vezes, está relacionada a uma grande proporção de internações em pacientes com IC. Além disso, essas comorbidades podem afetar bastante o tratamento da IC e a capacidade de otimizar as terapias. Para o manejo ideal desses pacientes e a melhoria dos desfechos clínicos, os médicos devem cogitar cada vez mais o diagnóstico e o tratamento de comorbidades relevantes, juntamente com o uso de terapias para IC baseadas em evidências. O encaminhamento apropriado para médicos com experiência no tratamento de várias comorbidades é outro aspecto importante do manejo, além de estabelecer as bases para um atendimento eficaz baseado em equipe.

A diabetes é uma comorbidade comum que merece atenção cuidadosa (152,153). Ela está fortemente associada ao risco de IC incidente e desfechos clínicos adversos, além de estar intimamente ligada a outras comorbidades relevantes, como hipertensão, doença arterial coronariana e doença renal crônica. O tratamento de pacientes com DM2 com inibidores do SGLT2 melhora o controle glicêmico, mas também reduz significativamente os eventos de IC em pacientes com doença cardiovascular estabelecida ou fatores de risco cardiovascular (154-156). Em pacientes com doença renal crônica, os inibidores do SGLT2 também diminuem o risco de progressão da doença renal de maneira aditiva aos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (145).

Como já indicado, os recentes ensaios clínicos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced demonstraram que a terapia com inibidor do SGLT2 reduziu o risco do composto de morte cardiovascular ou agravamento da IC em pacientes com ICFe, independentemente de terem DM2 (12,44). A dapagliflozina já está aprovada para essa indicação, e o papel da empagliflozina está sendo analisado pela *Food and Drug Administration*.

Agora os inibidores do SGLT2 devem ser incluídos entre as terapias estabelecidas e baseadas em evidências disponíveis para os médicos que tratam de pacientes com ICFe. Em pacientes com doença renal crônica, a dapagliflozina também demonstrou eficácia na redução do composto de progressão da doença, doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares. Esse efeito ocorreu independentemente da presença de diabetes (157). De modo semelhante, a empagliflozina retardou o declínio da função renal entre os pacientes tratados no estudo EMPEROR-Reduced (13). A Tabela 15 classifica as comorbidades em processos cardiovasculares e não cardiovasculares e fornece orientação sobre as opções de manejo adequadas.

Por fim, a recente pandemia de COVID-19 mostrou uma associação entre doença cardiovascular de base, incluindo IC, e desfechos clínicos piores (171). Sabe-se agora que, em pacientes com ICFe, a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona não está associada ao risco de infecção ou gravidade da doença e deve ser continuada, mesmo no cenário de infecção por COVID-19, desde que tolerada hemodinamicamente (172-176). Como as abordagens para o manejo continuam evoluindo, os leitores são encorajados a seguir a literatura científica quanto a evidências e recomendações atualizadas para o manejo ideal desses pacientes.

5.10. Como integrar cuidados paliativos e a transição para cuidados terminais

Os avanços no cuidado atrasam a progressão da doença, mas raramente levam à cura, de modo que as necessidades de cuidados paliativos dos pacientes, cuidadores e sistemas de saúde nunca foram tão grandes. A maioria dos cuidados paliativos é realizada por especialistas em cuidados não paliativos. Consequentemente, esses médicos têm a responsabilidade primária de coordenar um plano de fim de vida consistente com os valores e objetivos expressos pelo paciente e pela família. Os pontos a seguir são importantes em relação aos cuidados paliativos e a transição para os cuidados terminais.

Princípio 1: Os cuidados paliativos buscam reduzir o sofrimento por meio do alívio da dor e de outros sintomas angustiantes, integrando aspectos psicológicos e espirituais do cuidado.

Ação: A solicitação de metas de cuidado e o foco na qualidade de vida ao longo do curso clínico da IC são ações adequadas e tornam-se cada vez mais importantes à medida que a doença progride.

Princípio 2: O bom manejo da IC é o pilar da atenuação dos sintomas.

Ação: O manejo meticuloso das terapias de IC, principalmente de agentes diuréticos, é um componente fundamental do manejo dos sintomas e deve ser mantido até o final da vida.

Princípio 3: A consulta de cuidados paliativos e as abordagens complementares aos cuidados podem melhorar ainda mais os sintomas refratários da IC, como dispneia,

TABELA 15 Comorbidades cardiovasculares e não cardiovasculares comuns encontradas em pacientes com ICFe

Comorbidade	Associação com desfechos de insuficiência cardíaca	Evidência de ensaio clínico para modulação de comorbidade	Ação sugerida
Sistema cardiovascular			
Doença arterial coronariana	Forte	Forte	■ Avaliar e revascularizar em pacientes apropriados
Fibrilação arterial/ <i>flutter</i> atrial	Forte	Intermediária	■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de AHA/ACC/HRS para o manejo de pacientes com fibrilação atrial (158,159)
Regurgitação mitral	Forte	Intermediária	■ Consultar um especialista em cardiopatias estruturais ■ Tratar de acordo com a Diretriz atual de AHA/ACC para o manejo de pacientes com valvopatia (160,161) e ECDP do ACC no manejo de RM (162) ■ Cogitar a intervenção transcater em pacientes cuidadosamente selecionados com IC sintomática e RM secundária (163)
Estenose aórtica	Forte	Forte	■ Consultar um especialista em cardiopatias estruturais ■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de AHA/ACC para o manejo de pacientes com doença valvular cardíaca (160,161)
Hipertensão	Incerta	Forte para prevenção	■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de ACC/AHA para a prevenção, detecção, avaliação e manejo de hipertensão em adultos (164)
Dislipidemia	Incerta	Forte para prevenção	■ Tratar de acordo com as diretrizes de AHA/ACC sobre o manejo de colesterol no sangue (165) e o ECDP do ACC sobre o papel das terapias sem estatinas para a redução do colesterol LDL no gerenciamento do risco de DCVA (166)
Doença vascular periférica	Moderada	Nenhuma	■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de AHA/ACC para o manejo de pacientes com doença arterial periférica da extremidade inferior (167)
Doença cerebrovascular	Moderada	Fraca	■ Tratar de acordo com as diretrizes atuais de ASA/AHA para o manejo precoce de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo (168)
Não cardiovascular			
Obesidade	Moderada (associação inversa)	Fraca	■ Mais dados necessários
Doença pulmonar crônica	Forte	Fraca	■ Abandono do hábito de fumar ■ Otimizar a terapia ■ Cogitar uma consulta pulmonar
Diabetes	Forte	Forte	■ Otimizar a terapia ■ Administrar inibidor do SGLT2 ■ Cogitar consultar um endocrinologista ■ Tratar de acordo com o ECDP do ACC sobre novas terapias para redução de risco cardiovascular em pacientes com DM2 (31) e padrões da ADA de cuidados médicos em diabetes (169)
Doença renal crônica	Forte	Forte	■ Otimizar a terapia com inibidor de SRAA ■ Usar hidralazina/ISDN caso não seja possível usar IRAN/IECA/BRA ■ Administrar inibidor do SGLT2 ■ Cogitar consultar um nefrologista
Anemia	Moderada	Fraca	■ Avaliar causas secundárias ■ Cogitar transfusão em casos graves
Anemia por deficiência de ferro	Forte	Intermediária	■ Cogitar a reposição intravenosa de ferro para melhorar os sintomas
Distúrbios da tireoide (hipo ou hiper)	Forte	Fraca	■ Avaliar e iniciar tratamento ■ Cogitar encaminhamento a um endocrinologista
Transtornos respiratórios durante o sono	Forte	Intermediária; observe que, em pacientes com ICFe sintomática e apneia central do sono, a servoventilação adaptativa é prejudicial (170)	■ Consultar estudo do sono ■ Tratar apneia obstrutiva do sono grave ■ Cogitar encaminhamento a um especialista em medicina do sono
Hiperpotassemia	Incerta; pode limitar o início e a titulação de TMO	Fraca	■ Recomendar modificações na dieta ■ Cogitar o tratamento com patiromer (nota: os dados relativos aos desfechos clínicos estão pendentes [NCT0388066]) ou ciclossilicato de zircônio de sódio

ACC = American College of Cardiology; ADA = American Diabetes Association; AHA = American Heart Association; ASA = American Stroke Association; BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina; DCVA = doença cardiovascular aterosclerótica; DM2 = diabetes melito tipo 2; ECDP = fluxograma de decisão do consenso de especialistas; HRS = Heart Rhythm Society; IC = insuficiência cardíaca; ICFe = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-nepilissina; ISDN = dinitrato de isossorbida; LDL = colesterol de lipoproteína; RM = regurgitação mitral; SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; TMO = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

fadiga e dor, embora os resultados do estudo tenham sido mistos. Essas abordagens também melhoram a satisfação do paciente e as métricas de qualidade de vida.

Ação: Consultas de cuidados paliativos em especialidades direcionadas podem ajudar em decisões mais complexas,

sintomas refratários e fim de vida. As equipes de cuidados paliativos devem ter experiência no manejo de sintomas da IC e não relacionados à IC.

Princípio 4: Os pacientes com IC geralmente passam por momentos de grandes decisões de tratamento com o passar

do tempo e devem receber auxílio sobre os benefícios e ônus de cada opção de tratamento.

Ação: As ferramentas de apoio à decisão (auxílios à decisão do paciente) ajudam a moldar as opções, que devem ser seguidas por conversas dinâmicas e personalizadas.

Princípio 5: Discussões proativas sobre a tomada de decisão compartilhada simplificam decisões difíceis no futuro.

Ação: As discussões sobre planejamento de preparação devem ocorrer pelo menos anualmente entre pacientes e médicos, levando a revisões do quadro clínico e das terapias atuais, estimativas de prognóstico, esclarecimento de valores e crenças do paciente, antecipações de decisões de tratamento e diretivas de cuidados avançados que identificam tomadores de decisão substitutos e representantes de saúde (3). Os recursos para auxiliar os pacientes nessas discussões difíceis podem ser úteis (por exemplo, o módulo de Treinamento em cuidados avançados da HFSA: [hfsa.org](https://www.hfsa.org)). Discussões semelhantes sobre o planejamento de preparação devem ocorrer no momento das intervenções dos principais procedimentos (por exemplo, implantação de dispositivo auxiliar do VE, transplante de coração).

Princípio 6: É preciso ter atenção à trajetória clínica para ajustar as expectativas e orientar as decisões oportunas, mas a incerteza do prognóstico é inevitável e deve ser incluída nas discussões com pacientes e cuidadores.

Ação: O agravamento da doença e “eventos marcantes” (por exemplo, internação recorrente ou intolerância progressiva a medicamentos devido à hipotensão e disfunção renal) devem desencadear uma preparação intensificada com os pacientes e familiares, mas sem estimativas específicas de quanto tempo resta devido aos altos níveis de imprevisibilidade no curso clínico da IC.

Princípio 7: A transição de “fazer tudo” para “apenas conforto/cuidados terminais” é muitas vezes redirecionada para uma fase de “sobrevida de qualidade”, durante a qual os pacientes avaliam cada vez mais os benefícios, riscos e ônus de iniciar ou manter os tratamentos de manutenção da vida.

Ação: A revisão do regime médico para alívio dos sintomas e qualidade de vida pode envolver a interrupção de algumas terapias recomendadas (por exemplo, redução dos antagonistas neuro-hormonais no contexto de hipotensão sintomática, interrupção da terapia com desfibrilador) e a adição de terapias usualmente não recomendadas (por exemplo, opioides para dispneia refratária). Essas decisões devem ser individualizadas e feitas em parceria com o paciente, seus cuidadores e a equipe de cuidados.

6. DISCUSSÕES E IMPLICAÇÕES DO FLUXOGRAMA

O objetivo principal deste ECDP atualizado é fornecer uma estrutura para as muitas decisões necessárias no manejo de pacientes com ICfEr. De modo mais importante, as listas de verificação e algoritmos fornecidos neste ECDP devem ser aplicados apenas no contexto da atualização mais recente das diretrizes da AHA/ACC para o manejo de adultos com IC crônica e, nesse caso, pacientes com ICfEr. Nenhuma diretriz, fluxograma ou algoritmo deve substituir o julgamento clínico.

Geralmente, o manejo da ICfEr envolve cuidados multidisciplinares, pode exigir tomadas de decisão complexas e beneficia-se de uma base sólida de conhecimento para tratar esses pacientes ocasionalmente frágeis. A IC é um grande problema de saúde pública, na qual se espera que a experiência clínica mais ampla em TMOd traga grandes benefícios aos pacientes afetados. Com as mudanças recentes nos diagnósticos e terapêuticas disponíveis para ICfEr, junto com a evolução nas estratégias de manejo recomendadas para pacientes afetados, muitas questões surgiram sobre a implantação ideal dessas abordagens mais recentes para o cuidado ao paciente. Além disso, as diretrizes de prática clínica continuam a evoluir. Nesse contexto, destacamos importantes citações da literatura que explicam a justificativa para esse quadro de mudança nos cuidados de ICfEr, as melhores práticas candidatas e, na falta de evidências ou melhores práticas, modelos para a tomada de decisão clínica para o manejo racional dos pacientes. À medida que mais evidências surgirem, muitos outros tópicos serão esclarecidos.

PRESIDENTE E EQUIPE DO ACC

Athena Poppas, MD, FACC, Presidente

Cathleen C. Gates, Diretora Executiva

John Rumsfeld, MD, PhD, FACC, Diretor de Ciência e Qualidade

Joseph M. Allen, MA, Líder de Equipe, Padrões Clínicos e Conjuntos de Soluções

Amy Dearborn, Líder de Equipe, Desenvolvimento de Conteúdo de Políticas Clínicas

Ashleigh M. Covington, MA, Líder de Equipe, Fluxogramas Clínicos e Mesas Redondas do Heart House

Severa Chavez, Gerente, Fluxograma Clínico e Política

Grace D. Ronan, Liderança de Equipe, Publicação de Políticas Clínicas

REFERÊNCIAS

- Januzzi JL Jr., Ahmad T, Binder LG, et al. 2019 methodology for creating expert consensus decision pathways: a report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1138-50.
- Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:201-30.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e139-596.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on the new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1476-88.
- Januzzi JL, Butler J, Fombu E, et al. Rationale and methods of the prospective study of biomarkers, symptom improvement, and ventricular remodeling during sacubitril/valsartan therapy for heart failure (PROVE-HF). *Am Heart J*. 2018;199:130-6.
- Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: the PARADIGM-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1264-72.
- Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:491-500.
- Khariton Y, Fonarow GC, Arnold SV, et al. Association between sacubitril/valsartan initiation and health status outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:933-41.
- Januzzi JL Jr., Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA*. 2019;322:1-11.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
- Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*. 2014;2:663-70.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106:920-6.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992;327:685-91.
- Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003430.
- Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:1074-82.
- Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1-10.
- Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1193-202.
- Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1966-2011.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-48.
- Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilized heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:998-1007.
- Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, et al. Sacubitril/valsartan in advanced heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of the LIFE Trial. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:789-99.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Rationale and design of the comparison of sacubitril/valsartan versus enalapril on effect on NT-Pro-BNP in patients stabilized from an acute heart failure episode (PIONEER-HF) trial. *Am Heart J*. 2018;198:145-51.
- McAlister F, Wiebe N, Ezekowitz J, et al. Metaanalysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784-94.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.
- Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1938-45.
- Bohm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:11-22.
- Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1117-45.
- Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:422-34.
- Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects of biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 2019;140:1463-76.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, 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;396:819-29.
- Hickey A, Suna J, Marquart L, et al. Improving medication titration in heart failure by embedding a structured medication titration plan. *Int J Cardiol*. 2016;224:99-106.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-91.
- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-306.
- Asch FM, Grayburn PA, Siegel RJ, et al. Echocardiographic outcomes after transcatheter leaflet approximation in patients with secondary mitral regurgitation: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2969-79.
- Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019;139:1354-65.
- 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;353:2001-7.
- CIBIS-II Investigators Committee. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in

- patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
43. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*. 1996;94:2807-16.
44. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. Empagliflozin meets primary endpoint in Phase III heart failure trial [Press Release] Published July 30, 2020. Available at: <https://www.boehringer-ingelheim.in/pressrelease/empagliflozin-meets-primary-endpoint-phaseiii-heart-failure-trial>. Accessed October 15, 2020.
45. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF Trial. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:811-8.
46. Honigberg MC, Vardeny O, Vaduganathan M. Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter inhibitors in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006623.
47. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049-57.
48. Testani JM, Stevens SR, Brisco MA, et al. Influence of diuretic dose and route of administration on loop diuretic efficiency: insights from the Diuretic Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure (DOSE-AHF) trial. *J Card Fail*. 2014;20:S40.
49. Fera LE, MacLean TE, Fischer CM, et al. Navigator-driven remote optimization of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: program design and initial feasibility. *J Card Fail*. 2018;24:S99.
50. Gorodeski EZ, Goyal P, Cox ZL, et al. Virtual visits for care of patients with heart failure in the era of COVID-19: a statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2020;26:448-56.
51. Forman DE, Sanderson BK, Josephson RA, et al. Heart failure as a newly approved diagnosis for cardiac rehabilitation: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2652-9.
52. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, et al. Considerations for heart failure during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:681-91.
53. Baumwol J. "I Need Help"—a mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:593-4.
54. Januzzi JL Jr., Camacho A, Pina IL, et al. Reverse cardiac remodeling and outcome after initiation of sacubitril/valsartan. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006946.
55. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TREDHF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:61-73.
56. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, et al. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:719-34.
57. Karlström P, Alehagen U, Boman K, et al. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1096-103.
58. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. The future of biomarker-guided therapy for heart failure after the guiding evidence based therapy using biomarker intensified treatment in heart failure (GUIDE-IT) study. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15:37-43.
59. Daubert MA, Adams K, Yow E, et al. NT-proBNP goal achievement is associated with significant reverse remodelings and improved clinical outcomes in HFrEF. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:158-68.
60. Weiner RB, Baggish AL, Chen-Tournoux A, et al. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:342-51.
61. Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. *Drug Discov Today: Ther Strateg*. 2012;9:e131-9.
62. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-66.
63. Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, et al. Interventions linked to decreased heart failure hospitalizations during ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol HF*. 2016;4:333-44.
64. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail*. 2015;21:519-34.
65. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1928-52.
66. Ehrmann Feldman D, Xiao Y, Bernatsky S, et al. Consultation with cardiologists for persons with new-onset chronic heart failure: a population-based study. *Can J Cardiol*. 2009;25:690-4.
67. Fanaroff AC, DeVore AD, Mentz RJ, et al. Patient selection for advanced heart failure therapy referral. *Crit Pathw Cardiol*. 2014;13:1-5.
68. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:157-87.
69. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.
70. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1-23.
71. Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, et al. Evaluation for heart transplantation and LVAD implantation: JACC council perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1471-87.
72. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113:1424-33.
73. Chyu J, Fonarow GC, Tseng CH, et al. Four-variable risk model in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2014;7:88-95.
74. Thorvaldsen T, Benson L, Stahlberg M, et al. Triage of patients with moderate to severe heart failure: who should be referred to a heart failure center? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:661-71.
75. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:713-20.
76. Vader JM, Rich MW. Team-based care for managing noncardiac conditions in patients with heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11:419-29.
77. Wever-Pinzon O, Drakos SG, Fang JC. Team-based Care for advanced heart failure. *Heart Fail Clin*. 2015;11:467-77.
78. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333:1190-5.
79. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1358-67.
80. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, et al. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111:179-85.
81. Kasper EK, Gerstenblith G, Hefter G, et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:471-80.
82. White SM, Hill A. A heart failure initiative to reduce the length of stay and readmission rates. *Prof Case Manag*. 2014;19:276-84.
83. Feltner C, Jones CD, Cene CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:774-84.
84. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. 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;44:810-9.
85. Rich MW, Gray DB, Beckham V, et al. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med*. 1996;101:270-6.
86. McDonald K, Ledwidig M, Cahill J, et al. Elimination of early rehospitalization in a randomized, controlled trial of multidisciplinary care in a high-risk, elderly heart failure population: the potential contributions of specialist care, clinical stability and optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose at discharge. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:209-15.
87. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2019 AATS/ACC/SCAI/STS expert consensus systems of care document: operator and institutional recommendations and requirements for transcatheter mitral valve intervention: a joint report of the American Association for Thoracic Surgery, the American College of Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:96-117.
88. Slyer JT, Ferrara LR. The effectiveness of group visits for patients with heart failure on knowledge, quality of life, self-care, and readmissions: a systematic review protocol. *JB Libr Syst Rev*. 2012;10:4647-58.

89. Arora S, Thornton K, Murata G, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011;364:2199-207.
90. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1028-40.
91. Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2301-9.
92. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation*. 2011;123:1873-80.
93. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:583-90.
94. Poppas A, Rumsfeld JS, Wessler JD. Telehealth is having a moment: will it last? *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2989-91.
95. Anand IS, Tang WH, Greenberg BH, et al. Design and performance of a multisensor heart failure monitoring algorithm: results from the multisensor monitoring in congestive heart failure (MUSIC) study. *J Card Fail*. 2012;18:289-95.
96. Masterson Creber RM, Maurer MS, Reading M, et al. Review and analysis of existing mobile phone apps to support heart failure symptom monitoring and self-care management using the Mobile Application Rating Scale (MARS). *JMIR mHealth and uHealth*. 2016;4:e74.
97. Gardetto NJ. Self-management in heart failure: where have we been and where should we go? *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:39-51.
98. Peterson PN, Shetterly SM, Clarke CL, et al. Health literacy and outcomes among patients with heart failure. *JAMA*. 2011;305:1695-701.
99. Riegel B, Dickson VV. A qualitative secondary data analysis of intentional and unintentional medication nonadherence in adults with chronic heart failure. *Heart Lung*. 2016;45:468-74.
100. Zhang Y, Baik SH. Race/ethnicity, disability, and medication adherence among Medicare beneficiaries with heart failure. *J Gen Intern Med*. 2014;29:602-7.
101. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:2088-97.
102. Kini V, Ho PM. Interventions to improve medication adherence: a review. *JAMA*. 2018;320:2461-73.
103. Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Contemporary treatment patterns and clinical outcomes of comorbid diabetes mellitus and HFrEF: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:469-80.
104. Khazanie P, Liang L, Curtis LH, et al. Clinical effectiveness of hydralazine-isosorbide dinitrate therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction: findings from the Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002444.
105. Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, et al. Impact of medication nonadherence on hospitalizations and mortality in heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:664-9.
106. Chin KL, Skiba M, Tonkin A, et al. The treatment gap in patients with chronic systolic heart failure: a systematic review of evidence-based prescribing in practice. *Heart Fail Rev*. 2016;21:675-97.
107. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2365-83.
108. Garavalia L, Garavalia B, Spertus JA, et al. Exploring patients' reasons for discontinuance of heart medications. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24:371-9.
109. Dolansky MA, Hawkins MA, Schaefer JT, et al. Association between poorer cognitive function and reduced objectively monitored medication adherence in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002475.
110. Unni EJ, Farris KB. Unintentional non-adherence and belief in medicines in older adults. *Patient Educ Couns*. 2011;83:265-8.
111. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed September 1, 2020.
112. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-35.
113. Masoudi FA, Baillie CA, Wang Y, et al. The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001. *Arch Intern Med*. 2005;165:2069-76.
114. Allen LA, Fonarow GC, Liang L, et al. Medication initiation burden required to comply with heart failure guideline recommendations and hospital quality measures. *Circulation*. 2015;132:1347-53.
115. Fumagalli LP, Radaelli G, Lettieri E, et al. Patient empowerment and its neighbours: clarifying the boundaries and their mutual relationships. *Health Policy*. 2015;119:384-94.
116. Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the Health Belief Model. *Health Educ Q*. 1988;15:175-83.
117. Bandura A. Human agency in social cognitive theory. *Am Psychol*. 1989;44:1175-84.
118. Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269-76.
119. Ruppert TM, Cooper PS, Mehr DR, et al. Medication adherence interventions improve heart failure mortality and readmission rates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002606.
120. Gandhi S, Chen S, Hong L, et al. Effect of mobile health interventions on the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33:219-31.
121. Maddison R, Rawstorn JC, Shariful Islam SM, et al. mHealth interventions for exercise and risk factor modification in cardiovascular disease. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47:86-90.
122. Cutler DM, Everrett W. Thinking outside the pillbox—medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med*. 2010;362:1553-5.
123. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, et al. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging*. 2005;22:231-55.
124. Blood AJ, Fischer CM, Fera LE, et al. Rationale and design of a navigator-driven remote optimization of guideline-directed medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2020;43:4-13.
125. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the registry to improve the use of evidence-based heart failure therapies in the outpatient setting (IMPROVE HF). *Circulation*. 2010;122:585-96.
126. Wurmbach VS, Schmidt SJ, Lampert A, et al. Development of an algorithm to detect and reduce complexity of drug treatment and its technical realisation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20:154.
127. Driscoll A, Currey J, Tonkin AM. Nurse-led titration of angiotensin-converting enzyme inhibitors, betaadrenergic blocking agents, and angiotensin receptor blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2016;1:842-3.
128. Lowrie R, Mair FS, Greenlaw N, et al. Pharmacist intervention in primary care to improve outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2012;33:314-24.
129. Eggink RN, Lenderink AW, Widdershoven JW, et al. The effect of a clinical pharmacist discharge service on medication discrepancies in patients with heart failure. *Pharm World Sci*. 2010;32:759-66.
130. Jain A, Mills P, Nunn LM, et al. Success of a multidisciplinary heart failure clinic for initiation and up-titration of key therapeutic agents. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:405-10.
131. Bhat S, Kansal M, Kondos GT, et al. Outcomes of a pharmacist-managed heart failure medication titration assistance clinic. *Ann Pharmacother*. 2018;52:724-32.
132. Gourzoulidis G, Kourlaba G, Stafylas P, et al. Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health Policy*. 2017;121:363-77.
133. Colvin M, Sweitzer NK, Albert NM, et al. Heart failure in non-Caucasians, women, and older adults: a white paper on special populations from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail*. 2015;21:674-93.
134. Afñalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747-62.
135. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact of global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002744.
136. Kaplan A, Streefkerk H, Thorburn C, et al. Comparison of angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan or enalapril in the PARADIGM-HF Study. *J Card Fail*. 2016;22:566-7.
137. Breathett K, Jones J, Lum HD, et al. Factors related to physician clinical decision-making for African-American and Hispanic patients: a qualitative meta-synthesis. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2018;5:1215-29.

138. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, et al. Deprescribing in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2584-95.
139. Yang X, Lupon J, Vidan MT, et al. Impact of frailty on mortality and hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008251.
140. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty is intertwined with heart failure: mechanisms, prevalence, prognosis, assessment and management. *J Am Coll Cardiol HF.* 2019;7:1001-11.
141. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013;6:606-19.
142. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistic—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:e38-360.
143. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J.* 2016;182:9-20.
144. Hauptman PJ, Goff ZD, Vidic A, et al. Variability in retail pricing of generic drugs for heart failure. *JAMA Intern Med.* 2017;177:126-8.
145. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-306.
146. Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, et al. Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2016;1:666-72.
147. Ollendorf DA, Sandhu AT, Pearson SD. Sacubitril-valsartan for the treatment of heart failure: effectiveness and value. *JAMA Intern Med.* 2016;176:249-50.
148. Kansal AR, Cowie MR, Kielhorn A, et al. Cost-effectiveness of ivabradine for heart failure in the United States. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003221.
149. Clarkson EB, Linley A, Frank JS, et al. The implementation of a patient assistance program in a free clinic setting: a case report. *J Health Care Poor Underserved.* 2016;27:1183-91.
150. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:1883-93.
151. Zaman S, Zaman SS, Scholtes T, et al. The mortality risk of deferring optimal medical therapy in heart failure: a systematic comparison against norms for surgical consent and patient information leaflets. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1401-9.
152. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140:e294-324.
153. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:853-72.
154. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
155. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57.
156. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57.
157. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46.
158. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:104-32.
159. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-76.
160. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:252-89.
161. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:e57-185.
162. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 focused update of the 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2236-70.
163. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;379:2307-18.
164. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-248.
165. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:e285-350.
166. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1785-822.
167. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:e71-126.
168. Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke.* 2019;50:3331-2.
169. Professional Practice Committee. Professional Practice Committee: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43 Suppl 1:S3.
170. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2015;373:1095-105.
171. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
172. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2431-40.
173. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2441-8.
174. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1020-6.
175. de Abajo FJ, Rodriguez-Martin S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020;395:1705-14.
176. BRACE CORONA: does temporarily suspending RAAS inhibitors show clinical benefit in hospitalized COVID-19 patients? ACC News Story. Published September 1, 2020. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/08/29/02/40/tues-8am-brace-corona-continuing-suspending-ace-inhibitors-arbs-esc-2020>. Accessed October 10, 2020.

PALAVRAS-CHAVE fluxograma de decisão do consenso de especialistas do ACC, ICFer, inibidor do SGLT2, insuficiência cardíaca, IRAN

APÊNDICE 1. RELAÇÕES DOS AUTORES COM A INDÚSTRIA E OUTRAS ENTIDADES (RELEVANTES) – ATUALIZAÇÃO DE 2021 DO FLUXOGRAMA DE DECISÃO DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS DO ACC SOBRE O MANEJO DA REGURGITAÇÃO MITRAL: RESPOSTAS A 10 QUESTÕES FUNDAMENTAIS SOBRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Para evitar conflitos de interesse reais ou potenciais que possam surgir como resultado de relações com a indústria ou de interesses pessoais no comitê de redação, solicita-se a todos os membros do comitê de redação, bem como aos revisores do documento, que divulguem todas as relações atuais relacionadas à saúde, incluindo aquelas existentes 12 meses antes do início do trabalho de escrita. A Força Tarefa do ACC sobre o fluxograma de decisão do consenso de especialistas revisa essas divulgações para determinar quais empresas fazem produtos (no mercado ou em desenvolvimento) que pertencem ao escopo do documento em desenvolvimento. Com base nessas informações, é formado um comitê de redação cuja maioria dos membros não apresenta relações com a indústria (RWIs) *relevantes*, liderado por um presidente sem RWI relevante. As RWIs são revisadas em todas as teleconferências e atualizadas conforme houver mudanças. As RWIs de autores consideradas pertinentes a este documento são divulgadas na tabela abaixo, enquanto as RWIs de revisores são divulgadas no [Apêndice 2](#). Além disso, para garantir uma transparência completa, *informações detalhadas sobre divulgação* dos autores – incluindo RWIs não pertinentes a este documento – estão disponíveis em um [Apêndice Suplementar 1](#). Informações de divulgação para a Força Tarefa do ACC também estão disponíveis on-line, em <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/guidelines-and-documents-task-forces>, bem como a política de divulgação do ACC para o desenvolvimento de documentos, em <http://www.acc.org/guidelines/about-guidelines-and-clinical-documents/relationships-with-industry-policy>.

Membro do comitê	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/parceria/principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Thomas M. Maddox (Presidente)	BJC HealthCare e Washington University School of Medicine – Diretor Executivo, Healthcare Innovation Lab; Professor de Medicina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
James L. Januzzi Jr. (Vice-presidente)	Harvard Medical School – Professor de Medicina da Hutter Family; Diretor, Dennis and Marilyn Barry Fellowship in Cardiology Research; Senior Cardiometabolic Faculty, Baim Institute for Clinical Research	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott ■ Roche Diagnostics* 	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott* ■ Amgen (DSMB)* ■ Boehringer Ingelheim (DSMB)* ■ Janssen Pharmaceuticals (DSMB)* ■ Novartis* 	N/A	N/A
Larry A. Allen	University of Colorado School of Medicine – Professor Adjunto de Medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott ■ Amgen ■ Boston Scientific ■ Novartis 	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> ■ Janssen 	N/A
Khadijah Breathett	University of Arizona College of Medicine – Professora Assistente de Medicina, Divisão de Cardiologia, Advanced Heart Failure and Transplant	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Javed Butler	University of Mississippi Medical Center – Professor da Patrick H. Lehan; Presidente, Departamento de Medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott ■ AstraZeneca ■ Boehringer Ingelheim* ■ Eli Lilly* ■ Janssen* ■ Medtronic ■ Novartis* ■ Relypsa* ■ Roche Diagnostics 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Janssen* ■ Novartis* 	N/A	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amgen (DSMB) ■ Bristol-Myers Squibb (DSMB) 	N/A	N/A
Leslie L. Davis	University of North Carolina at Chapel Hill – Professora Adjunta de Enfermagem	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> ■ AANP 	N/A
Gregg C. Fonarow	David Geffen School of Medicine, Divisão de Cardiologia da UCLA – Professor de Medicina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Abbott* ■ Amgen ■ AstraZeneca ■ CHF Solutions Lifesciences* ■ Janssen ■ Medtronic ■ Novartis* 	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> ■ Boston Scientific 	N/A

APÊNDICE 1. CONTINUAÇÃO

Membr o do comitê	Vínculo empregatício	Consultor	Agência de palestrantes	Propriedade/ parceria/ principal	Pesquisa pessoal	Benefício institucional, organizacional ou outro benefício financeiro	Perito
Nasrien E. Ibrahim	Hospital Geral de Massachusetts – Professora Assistente de Medicina, Harvard Medical School; Diretora Adjunta, Programa de Ressincronização e Terapêutica Cardíaca Avançada, Hospital Geral de Massachusetts	■ Roche Diagnostics	N/A	N/A	■ Boehringer Ingelheim [†] ■ Novartis	N/A	N/A
JoAnn Lindenfeld	Vanderbilt University – Diretora, Programa de Insuficiência Cardíaca e Transplante	■ Abbott ■ AstraZeneca ■ Boehringer Ingelheim ■ Edwards Lifesciences ■ Novartis	N/A	N/A	■ AstraZeneca [†]	N/A	N/A
Frederick A. Masoudi	University of Colorado Anschutz Medical Campus—Professor de Medicina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Shweta R. Motiwala	Centro Médico Beth Israel Deaconess, Harvard Medical School – Instrutora de Medicina	■ Eli Lilly	N/A	N/A	■ Relypsa [†]	N/A	N/A
Estefania Oliveros	Temple University Hospital – Programa de hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita e HPTEC	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
J. Herbert Patterson	Faculdade de Farmácia da University of North Carolina Eshelman – Professor de Farmácia e Professor Pesquisador de Medicina	■ Novartis*	N/A	N/A	■ Amgen [†] ■ Boehringer Ingelheim [†] ■ Novartis [†]	N/A	N/A
Mary Norine Walsh	St. Vincent Heart Center of Indiana–Diretora Médica, Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Alan Wasserman	Faculdade de Medicina da George Washington University e Ciências da Saúde – Professor de Medicina da Eugene Meyer; Presidente, Departamento de Medicina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Clyde W. Yancy	Northwestern University, Faculdade de Medicina Feinberg – Vice-reitor, Diversidade e Inclusão; Professor de Medicine da Magerstadt; Diretor, Divisão de Cardiologia	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Quentin R. Youmans	Faculdade de Medicina Feinberg da Northwestern University – Pesquisador, Divisão de Cardiologia, Departamento de Medicina	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Essa tabela representa as relações dos membros do comitê com a indústria e outras entidades que foram entendidas como relevantes para este documento. Essas relações foram revisadas e atualizadas em conjunto em todas as reuniões e/ou teleconferências do comitê de redação durante o processo de desenvolvimento do documento. A tabela não reflete necessariamente as relações com a indústria no momento da publicação. Considera-se que uma pessoa tenha uma participação significativa em uma empresa: se representar ≥5% do capital ou participação votante da entidade de negócios; ou se tiver ≥US\$ 5.000 do valor justo de mercado da entidade de negócios; ou se os fundos recebidos pela pessoa oriundos da entidade de negócios forem maiores que 5% do rendimento bruto da pessoa no ano anterior. Os relacionamentos existentes sem benefício financeiro também estão incluídos para fins de transparência. Os relacionamentos presentes nessa tabela são modestos, salvo indicação contrária. De acordo com o ACC, uma pessoa tem uma relação *relevante* SE: a) a *relação ou interesse* estiver relacionada com o mesmo assunto ou assunto similar, propriedade intelectual ou ativo, tópico ou assunto abordado no documento; b) a *empresa/entidade* (com quem a relação existir) fabrica um medicamento, uma classe de medicamentos ou um dispositivo abordado no documento ou um medicamento ou dispositivo concorrente ao abordado no documento; ou c) a *pessoa ou um membro do seu agregado familiar* tem um potencial razoável de ganho ou perda financeira, profissional ou pessoal como resultado das questões ou dos conteúdos abordados no documento.

*Relação significativa

†Sem benefício financeiro.

AANP = American Association of Nurse Practitioners; ACC = American College of Cardiology; DSMB = Comitê de Monitoramento e Segurança dos Dados; HPTEC = hipertensão pulmonar tromboembólica crônica; UCLA = University of California, Los Angeles.

APÊNDICE 2. INFORMAÇÕES DE REVISORES - ATUALIZAÇÃO DE 2021 DO FLUXOGRAMA DE DECISÃO DO CONSENSO DE ESPECIALISTAS DO ACC DE 2017 PARA OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: RESPOSTAS A 10 QUESTÕES FUNDAMENTAIS SOBRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Esta tabela representa os indivíduos, as organizações e os grupos que revisaram este documento. Uma lista com detalhamento das respectivas divulgações relacionadas à saúde de cada revisor está disponível no [Apêndice Suplementar 3](#).

Revisor	Representação	Vínculo empregatício
Frank V. Aguirre	Revisor oficial - Conselho Superior	Consultores cardiovasculares de Prairie - Cardiologista intervencionista
Nancy M. Albert	Revisora de conteúdo - Especialista do ACC	Cleveland Clinic - Diretora Associada de Enfermagem, Pesquisa e Inovação
Nicole Martin Bhave	Revisora de conteúdo - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	University of Michigan - Professora Associada de Medicina Cardiovascular
Donald E. Casey Jr.	Revisor de conteúdo - Comitê de redação das diretrizes de insuficiência cardíaca de 2017	IPO 4 Health - Diretor
Chad Darling	Revisor de conteúdo	Faculdade de Medicina da University of Massachusetts - Professor Associado, Departamento de Medicina de Emergência
Gregory J. Dehmer	Revisor de conteúdo - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Virginia Tech Carilion School of Medicine; Carilion Clinic, Cardiology e Carilion Cardiovascular Institute - Diretor Médico de Qualidade e Desfechos, Roanoke, Virgínia, EUA
James C. Fang	Revisor de conteúdo - Conselho de Insuficiência Cardíaca do ACC	Faculdade de Medicina da University of Utah - Diretor de Medicina Cardiovascular; University of Utah Health Care - Diretor da Linha de Serviços Cardiovasculares
Barbara Fletcher	Revisora de conteúdo	University of North Florida - Professora Adjunta de Medicina
Olivia N. Gilbert	Revisora oficial - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Wake Forest School of Medicine - Professora Assistente, Cardiologia Avançada de Insuficiência Cardíaca e Transplante
Tyler J. Gluckman	Revisor de conteúdo - Presidente do Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Providence Heart Institute, Providence St. Joseph Health - Diretor médico, Centro de Análise Cardiovascular, Pesquisa e Ciência de Dados (CARDS); Hospital Johns Hopkins - Corpo Docente Adjunto, Ciccarone Center para a prevenção de doenças cardíacas
Lee R. Goldberg	Revisor de conteúdo - Especialista do ACC	Hospital da University of Pennsylvania - Vice-presidente de Medicina
Steven M. Hollenberg	Revisor de conteúdo - Comitê de redação do fluxograma de decisão do consenso de especialistas de insuficiência cardíaca de 2019	Hackensack Meridian University Hospital - Professor de Medicina
Mariell Jessup	Revisora de conteúdo - Comitê de redação das diretrizes de insuficiência cardíaca de 2017	American Heart Association - Diretora Científica
James N. Kirkpatrick	Revisor de conteúdo - Comitê de redação do fluxograma de decisão do consenso de especialistas de insuficiência cardíaca de 2019	Centro Médico da University of Washington - Professor Associado de Medicina, Divisão de Cardiologia; Diretor, Ecocardiografia
Michelle Maya Kittleson	Revisora de conteúdo - Comitê de redação das diretrizes de insuficiência cardíaca de 2020	Cedars-Sinai - Diretora, Pesquisa de Insuficiência Cardíaca; Diretor, Educação de Pós-Graduação em Insuficiência Cardíaca e Transplante; Professora de Medicina, Smidt Heart Institute
Chayakrit Krittanawong	Revisor de conteúdo - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Faculdade de Medicina Baylor e The Michael E. DeBakey VA Medical Center - Médico
Phillip David Levy	Revisor de conteúdo	Wayne State University - Vice-presidente Assistente; Professor Associado de Medicina de Emergência; Diretor Associado de Pesquisa Clínica, Departamento de Medicina de Emergência
Judith A. Mackall	Revisora de conteúdo - Heart Rhythm Society	University Hospital of Cleveland, Divisão de Cardiologia - Diretora, Clínica de Dispositivos; Faculdade de Medicina da Case Western Reserve University - Professora Associada de Medicina
Gurusher S. Panjra	Revisor de conteúdo - Conselho de Insuficiência Cardíaca do ACC	George Washington University - Diretor, Programa de Insuficiência Cardíaca e Suporte Mecânico
Sita S. Price	Revisora de conteúdo	Elite Cardiac Care, LLC - Administradora/Diretora de Enfermagem
Lynne Warner Stevenson	Revisora de conteúdo - Comitê de redação do fluxograma de decisão do consenso de especialistas de insuficiência cardíaca de 2019	Vanderbilt University - Diretora, Programa de Cardiomiopatia e Insuficiência Cardíaca
David E. Winchester	Revisor de conteúdo - Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções	Faculdade de Medicina da University of Florida - Professor Adjunto de Medicina; Malcom Randall VAMC - Cardiologista da equipe; Diretor Assistente do Programa de Bolsas de Estudo em Cardiologia, Qualidade e Pesquisa; Codiretor, Bolsa Avançada para Exames de Imagens Cardiovasculares; Codiretor, University of Florida Health Cardiac Imaging Group

APÊNDICE 3. ABREVIATURAS

ACC = *American College of Cardiology*

AHA = *American Heart Association*

BNP = peptídeo natriurético do tipo B

BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina

COVID-19 = doença do coronavírus 2019

DM2 = diabetes melito tipo 2

ECDP = *expert consensus decision pathway*/fluxograma de decisão do consenso de especialistas

FA = fibrilação atrial

FE = fração de ejeção

FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda

HFSA = *Heart Failure Society of America*

HYD/ISDN = hidralazina/dinitrato de isossorbida

IC = insuficiência cardíaca

ICf = intervalo de confiança

ICFcr = Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina

IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-nepirilina

NT-proBNP = N-terminal do peptídeo natriurético tipo B

NYHA = *New York Heart Association*

RM = regurgitação mitral

RWI = relações com a indústria

SGLT2 = cotransportador de sódio-glicose 2

SSOC = Comitê de Supervisão do Conjunto de Soluções

TFGe = taxa de filtração glomerular estimada

TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes

VE = ventrículo esquerdo