CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 3

TERAPIAS AVANÇADAS NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: RESSINCRONIZAÇÃO, ASSISTÊNCIA VENTRICULAR E TRANSPLANTE

GABRIEL MORAIS SOUSA[1]
MANUELA DE ARAUJO BERMUDEZ[1]

1. UniRV — Universidade de Rio Verde, Rio Verde, Goiás, Brasil.

Palavras-chave: *Insuficiência Cardíaca; Transplante; Terapia.*

DOI 10.59290/5911806220

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa caracterizada pela incapacidade do coração de suprir adequadamente as demandas metabólicas do organismo, resultando em sintomas como dispneia, fadiga e retenção hídrica. Estima-se que mais de 64 milhões de pessoas no mundo sejam portadoras de IC, representando uma das principais causas de hospitalização e mortalidade cardiovascular em todas as faixas etárias.

No Brasil, dados do DATASUS revelam que a IC figura entre as principais causas de internação por doença cardiovascular, com taxas de reinternação em 30 dias que superam 20% em alguns serviços (SBC, 2023). Apesar dos avanços farmacológicos das últimas décadas, com o advento dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores, antagonistas dos receptores de mineralocorticoides, inibidores da neprilisina e, mais recentemente, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) (ZANNAD *et al*., 2020), uma parcela considerável dos pacientes evolui para formas avançadas e refratárias da doença.

A IC avançada, definida pelo perfil de pacientes com sintomas persistentes em repouso ou mínimo esforço (NYHA III-IV), hospitalizações frequentes, disfunção ventricular grave e baixa tolerância ao tratamento clínico otimizado, requer abordagens terapêuticas que transcendem a farmacologia convencional. Nesse contexto, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), os dispositivos de assistência ventricular mecânica (DAV) e o transplante cardíaco (TC) emergem como pilares fundamentais do arsenal terapêutico moderno.

Este capítulo propõe revisão crítica e sistemática dessas três modalidades terapêuticas, com ênfase nas bases fisiopatológicas, critérios de seleção de pacientes, evidências clínicas e perspectivas futuras, fornecendo ao cardiologista guia atualizado para tomada de decisão na IC avançada.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de janeiro a março de 2026, com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre as terapias avançadas na insuficiência cardíaca, compreendendo a terapia de ressincronização cardíaca (TRC), os dispositivos de assistência ventricular mecânica (DAV) e o transplante cardíaco (TC). A pesquisa bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e Cochrane Library, utilizando os descritores: *"heart failure", "cardiac resynchronization therapy", "ventricular assist device", "heart transplantation"* e *"advanced heart failure"*, isolados e em combinação, nos idiomas português e inglês.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e diretrizes clínicas publicadas entre 2001 e 2026, disponíveis na íntegra e abordando diretamente as modalidades terapêuticas estudadas. Foram priorizados estudos com alto nível de evidência, especialmente ensaios clínicos de referência como COMPANION (BRISTOW *et al*., 2004), CARE-HF (CLELAND *et al*., 2005), MADIT-CRT (MOSS *et al*., 2009), RAFT (TANG *et al*., 2010), REMATCH (ROSE *et al*., 2001) e MOMENTUM 3 (MEHRA *et al*., 2019), além das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2023), da *American Heart Association* (AHA/ACC) (YANCY *et al*., 2013) e da *European Society of Cardiology* (ESC).

Os critérios de exclusão compreenderam: artigos disponíveis apenas em resumo, relatos

de caso isolados sem suporte de revisão, estudos que não abordavam diretamente as modalidades terapêuticas em questão e publicações anteriores a 2001, exceto estudos pioneiros de referência histórica. Após os critérios de seleção, foram incluídos 13 trabalhos, cujos resultados foram organizados de forma descritiva em categorias temáticas: TRC, DAV e transplante cardíaco, com síntese das principais evidências e recomendações para a prática clínica.

TERAPIA DE RESSINCRONIZAÇÃO CARDÍACA

Bases fisiopatológicas da dissincronia cardíaca

A dissincronia cardíaca é fenômeno fisiopatológico relevante na IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), ocorrendo em até 30% dos pacientes. Ela pode ser classificada em três tipos principais: dissincronia atrioventricular, caracterizada pelo retardo na ativação do ventrículo esquerdo em relação ao átrio; dissincronia interventricular, com ativação sequencial dos dois ventrículos; e dissincronia intraventricular, que representa a ativação desigual de diferentes segmentos do ventrículo esquerdo.

O bloqueio de ramo esquerdo (BRE) com duração do complexo QRS superior a 150 ms constitui o substrato eletromecânico mais associado à dissincronia e à resposta à TRC. Em presença de BRE, a ativação septal precoce resulta em movimento paradoxal e desperdício energético, enquanto a parede lateral ativa tardiamente, comprometendo o esvaziamento ventricular e aumentando a regurgitação mitral funcional.

A TRC atua por meio da estimulação biventricular sincronizada, restabelecendo a coordenação mecânica entre os ventrículos e melhorando o débito cardíaco, reduzindo a pressão de enchimento e atenuando o remodelamento cardíaco adverso.

Evidências clínicas

Os ensaios clínicos randomizados InSync (ABRAHAM *et al*., 2002), COMPANION (BRISTOW *et al*., 2004), CARE-HF (CLELAND *et al*., 2005), MADIT-CRT (MOSS *et al*., 2009) e RAFT (TANG *et al*., 2010) estabeleceram as bases da evidência para a TRC. O estudo CARE-HF demonstrou redução de 36% na mortalidade por todas as causas em pacientes com IC sintomática, FE ≤35% e QRS ≥120 ms submetidos à TRC, em comparação com tratamento clínico otimizado, com seguimento médio de 29,4 meses. O COMPANION demonstrou que a TRC com ou sem cardiodesfibrilador implantável reduziu significativamente o desfecho primário composto de mortalidade e hospitalização, em comparação com o tratamento clínico exclusivo.

O MADIT-CRT demonstrou redução significativa no desfecho primário composto de morte e eventos de IC em pacientes com IC menos sintomática (NYHA I-II) e BRE com QRS ≥130 ms.

O RAFT, por sua vez, demonstrou benefício em mortalidade e hospitalização por IC em pacientes com NYHA II-III e QRS ≥120 ms, com seguimento médio de 40 meses. Metanálises confirmam que o benefício da TRC é especialmente pronunciado em pacientes com BRE e QRS ≥150 ms, com menor impacto em portadores de bloqueio de ramo direito (BRD) ou QRS <150 ms.

O estudo de sobrevida a longo prazo do MADIT-CRT (GOLDENBERG *et al*., 2014) demonstrou que, após 7 anos, pacientes com BRE tratados com TRC-D apresentaram taxa de mortalidade de 18%, comparada a uma taxa maior no grupo controle, sustentando o benefício em sobrevida a longo prazo da TRC.

Indicações e contraindicações

De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2023) e das sociedades europeia (ESC) e americana (AHA/ACC) (YANCY *et al*., 2013), as principais indicações para TRC incluem:

• IC sintomática (NYHA II-IV) com FE ≤35%, ritmo sinusal e BRE com QRS ≥150 ms — Indicação Classe I, Nível de Evidência A;

• IC sintomática com FE ≤35%, ritmo sinusal e BRE com QRS entre 130-149 ms — Indicação Classe I, Nível de Evidência B;

• IC sintomática com FE ≤35%, ritmo sinusal e morfologia não-BRE com QRS ≥150 ms — Indicação Classe IIa, Nível de Evidência B;

• Pacientes com IC e necessidade de estimulação ventricular direita de alta porcentagem — Indicação Classe I, Nível de Evidência A.

As contraindicações absolutas incluem expectativa de vida inferior a 1 ano por comorbidades não cardíacas e ausência de terapia clínica otimizada prévia. A fibrilação atrial permanente com resposta ventricular elevada também pode comprometer a eficácia da TRC.

Resposta à TRC e não respondedores

Aproximadamente 20-30% dos pacientes implantados com dispositivo de TRC são considerados não respondedores, definidos como aqueles sem melhora clínica ou ecocardiográfica após 6 meses. Os principais fatores associados à não resposta incluem seleção inadequada do paciente, posicionamento subótimo do eletrodo ventricular esquerdo, cicatriz miocárdica extensa na parede lateral e ajuste inadequado dos intervalos de estimulação.

Estratégias para otimização da resposta incluem o posicionamento guiado por imagem do eletrodo, a otimização dos intervalos AV e VV por ecocardiografia ou métodos automatizados, e a ablação da junção atrioventricular em casos selecionados de FA com frequência cardíaca elevada.

DISPOSITIVOS DE ASSISTÊNCIA VENTRICULAR MECÂNICA

Conceito e classificação

Os dispositivos de assistência ventricular mecânica (DAV) são sistemas de suporte circulatório que assumem parcial ou totalmente a função de bombeamento do coração, aliviando o estresse parietal ventricular e mantendo o débito cardíaco em pacientes com IC refratária. Podem ser classificados em relação ao tipo de fluxo produzido (pulsátil ou contínuo), à duração de suporte (curto ou longo prazo), à localização do implante (extracorpóreo ou implantável) e ao ventrículo assistido (esquerdo — LVAD, direito — RVAD, ou biventricular — BiVAD).

Os DAVs de curto prazo, como o balão intra-aórtico de contrapulsação (BIAC), a bomba Impella e o ECMO venoarterial, são utilizados principalmente em contextos de choque cardiogênico agudo ou como suporte pré-operatório. Os DAVs de longa duração, especialmente os LVADs implantáveis com fluxo contínuo de terceira geração, constituem a modalidade mais relevante para o manejo da IC avançada crônica.

Evolução tecnológica: das bombas pulsáteis ao fluxo contínuo

A primeira geração de DAVs caracterizava-se por bombas de deslocamento de volume com fluxo pulsátil, como o HeartMate I e o Novacor. Embora eficazes em melhorar a hemodinâmica, eram volumosas, apresentavam taxas elevadas de falha mecânica e durabilidade limitada, além de alto índice de complicações tromboembólicas e infecciosas.

A segunda geração trouxe dispositivos com rotores axiais de fluxo contínuo, como o HeartMate II e o Jarvik 2000, com menor tamanho, maior durabilidade e melhora significativa dos desfechos. O estudo REMATCH, publicado em 2001 por Rose *et al*. (2001) no *New England*

Journal of Medicine, foi pioneiro ao demonstrar a superioridade dos DAVs de longa duração sobre a terapia clínica em pacientes inelegíveis para transplante, com sobrevida ao final de 1 ano de 52% no grupo LVAD versus 25% no grupo clínico.

A terceira geração, representada pelo HeartMate 3 e HeartWare HVAD, utiliza tecnologia de levitação magnética ou hidrodinâmica do rotor, eliminando o contato mecânico e reduzindo o risco de trombose do dispositivo. O estudo MOMENTUM 3 (MEHRA *et al*., 2019), em seu relatório final com 1.028 pacientes, demonstrou superioridade do HeartMate 3 sobre o HeartMate II em sobrevida livre de AVC incapacitante ou reoperação por mau funcionamento do dispositivo (76,0% vs 64,8% em 2 anos, p <0,001), com taxas marcadamente inferiores de AVC e trombose. Importante destacar que o HeartWare HVAD foi descontinuado voluntariamente pelo fabricante em junho de 2021, em razão de sinais de segurança relacionados a falhas neurológicas e de reinicialização, consolidando o HeartMate 3 como o principal dispositivo de longa duração atualmente disponível.

Indicações: ponte ao transplante e terapia de destino

As indicações para implante de LVAD de longa duração podem ser categorizadas em três cenários clínicos principais:

• Ponte ao transplante (BTT — *bridge to transplantation*): indicado para pacientes em lista de espera para TC com deterioração hemodinâmica progressiva, impossibilitando aguardar o órgão sem suporte mecânico.

• Terapia de destino (DT — *destination therapy*): para pacientes com IC avançada refratária, inelegíveis para transplante por comorbidades ou idade avançada, nos quais o DAV é implantado como terapia permanente.

• Ponte à recuperação (BTR — *bridge to recovery*): em casos selecionados de miocardiopatia potencialmente reversível (ex.: miocardite fulminante), com intenção de explante do dispositivo após recuperação da função ventricular.

A seleção adequada do candidato é determinante para os resultados. O escore INTERMACS (*Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support*) estratifica os pacientes em sete perfis de gravidade, sendo os perfis 1-3 (choque cardiogênico a dependente de inotrópicos) os mais urgentes. Evidências sugerem que o implante em relativa estabilidade hemodinâmica (perfis 3-4) associa-se a melhores desfechos pós-operatórios (ROGERS *et al*., 2017).

Uma síntese comparativa entre gerações de LVADs pode ser observada no **Quadro 3.1.**

Complicações e manejo

As complicações mais relevantes associadas aos DAVs incluem: sangramento gastrointestinal (associado à supressão do fator de von Willebrand pelo cisalhamento contínuo), acidente vascular cerebral (hemorrágico ou isquêmico), trombose do dispositivo, infecção da linha de transmissão percutânea (*driveline*) e insuficiência ventricular direita pós-implante. O manejo antitrombótico com anticoagulação (warfarina com RNI-alvo entre 2,0-3,0) e antiagregação plaquetária com ácido acetilsalicílico é mandatório em todos os pacientes com DAV, com monitorização rigorosa para minimizar risco hemorrágico e trombótico.

TRANSPLANTE CARDÍACO

Histórico e panorama atual

O transplante cardíaco (TC) foi realizado pela primeira vez em 3 de dezembro de 1967, pelo cirurgião Christiaan Barnard, no Hospital Groote Schuur, na Cidade do Cabo, África do

Sul. Desde então, tornou-se o tratamento de referência para a IC terminal refratária ao tratamento clínico e cirúrgico convencional, com sobrevida mediana superior a 12 anos nos casos bem selecionados, conforme dados do *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) (STEHLIK *et al.*, 2018).

Quadro 3.1 Comparação entre gerações de LVADs

Característica	1ª geração (pulsátil)	2ª geração (fluxo axial)	3ª geração (levitação)
Tipo de Fluxo	Pulsátil	Axial contínuo	Centrífugo contínuo
Exemplo	HeartMate I, Novacor	HeartMate II, Jarvik 2000	HeartMate 3, HVAD
Durabilidade	Limitada (~2 anos)	Moderada (3-5 anos)	Superior (> 5 anos)
Trombose	Alta	Moderada	Muito baixa
Evidência-chave	REMATCH (2001)	HeartMate II Trial (2009)	MOMENTUM 3 (2019)

Fonte: Elaborado com base em ROSE *et al*., 2001; e MEHRA *et al*., 2019.

No Brasil, o TC é realizado em centros de referência distribuídos predominantemente nas regiões Sudeste e Sul, com aproximadamente 350-400 procedimentos anuais, número ainda inferior à demanda real estimada. A escassez de doadores, relacionada à taxa subótima de notificação de morte encefálica e à recusa familiar, permanece como o principal limitante para a expansão desta modalidade terapêutica.

Indicações e contraindicações

A indicação clássica para TC é a IC avançada em classe funcional NYHA III-IV refratária ao tratamento clínico otimizado e sem outras opções terapêuticas cirúrgicas ou de ressincronização disponíveis. A avaliação do candidato deve incluir consumo máximo de oxigênio (VO2max) <12-14 mL/kg/min ao teste cardiopulmonar de exercício, ou escore *Heart Failure Survival Score* (HFSS) em zona de alto risco.

As principais contraindicações absolutas ao TC incluem:

• Hipertensão pulmonar severa e irreversível (resistência vascular pulmonar ≥3 unidades Wood, não responsiva a vasodilatadores ou ausência de reversibilidade documentada);

• Neoplasia maligna ativa ou recente (<5 anos), salvo exceções criteriosamente avaliadas;

• Infecção sistêmica ativa não controlada;

• Disfunção orgânica irreversível não cardíaca (hepática, renal ou pulmonar grave);

• Abuso ativo de substâncias ou tabagismo ativo;

• Não adesão a tratamentos prévios ou condições psicossociais que comprometam o seguimento pós-transplante.

A idade avançada (acima de 70 anos) constitui contraindicação relativa, sendo avaliada individualmente conforme condição clínica global e comorbidades associadas.

Compatibilidade e alocação de órgãos

A compatibilidade para o TC baseia-se fundamentalmente na compatibilidade sanguínea ABO, na compatibilidade de tamanho corporal entre doador e receptor (dentro de margens de 20-30%) e na ausência de anticorpos pré-formados contra antígenos do doador (*cross-match* negativo ou painel de reatividade de anticorpos dentro de limites aceitáveis). No Brasil, a alocação é regulamentada pelo Sistema Nacional

de Transplantes (SNT), coordenado pelo Ministério da Saúde, com critérios de prioridade baseados em urgência clínica, tempo em lista e compatibilidade.

Imunossupressão e complicações pós-transplante

O esquema imunossupressor padrão após TC inclui a terapia tríplice com inibidores de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), antimetabólitos (micofenolato mofetil ou azatioprina) e corticosteroides. O tacrolimus demonstrou menor incidência de rejeição aguda e de hipertensão arterial em comparação à ciclosporina, sendo atualmente preferido na maioria dos centros.

As principais complicações pós-TC incluem: rejeição aguda celular ou humoral mediada por anticorpos, vasculopatia do enxerto (principal causa de morte tardia), infecções oportunistas (especialmente por Citomegalovírus, *Pneumocystis jirovecii* e fungos), neoplasias induzidas pela imunossupressão (linfomas, tumores cutâneos) e toxicidade renal dos inibidores de calcineurina. A biópsia endomiocárdica seriada permanece o padrão-ouro para o diagnóstico de rejeição celular, sendo realizada com protocolo de vigilância no primeiro ano pós-TC.

Coração artificial total e xenotransplante: perspectivas futuras

O coração artificial total (TAH — *total artificial heart*), como o SynCardia, representa opção para pacientes com IC biventricular terminal como ponte ao transplante, substituindo completamente os ventrículos nativos. O xenotransplante, particularmente com órgãos de suínos geneticamente modificados para expressão de proteínas humanas e deleção de epítopos xenoantigênicos, representa fronteira emergente da medicina translacional. O caso pioneiro realizado em janeiro de 2022 na Universidade de Maryland, com sobrevida de 60 dias, inaugurou nova era de possibilidades para mitigar a crônica escassez de órgãos. Embora ainda em fase experimental, os resultados iniciais do xenotransplante cardíaco justificam investimento contínuo nessa abordagem inovadora.

INTEGRAÇÃO TERAPÊUTICA E TOMADA DE DECISÃO NA IC AVANÇADA

A tomada de decisão na IC avançada requer avaliação multidisciplinar sistematizada, envolvendo cardiologistas clínicos, especialistas em IC, cirurgiões cardíacos, psicólogos, assistentes sociais e fisioterapeutas. A estratificação de risco baseada em escores validados (SHFM, MAGGIC, INTERMACS), aliada à avaliação funcional por teste cardiopulmonar, complementa o julgamento clínico na seleção da melhor estratégia terapêutica.

O algoritmo decisório contempla, de forma sequencial: (1) otimização plena da terapia farmacológica baseada em evidências, incluindo iSGLT2 (ZANNAD *et al*., 2020), IECA/BRA/ARNI, betabloqueadores e ARM (SBC, 2023); (2) avaliação e implante de TRC nos candidatos elegíveis; (3) referenciamento precoce a centros especializados em IC avançada para candidatos em deterioração clínica; (4) implante de DAV como ponte ou destino conforme elegibilidade para transplante; e (5) listagem para TC nos candidatos sem contraindicações (YANCY *et al*., 2013).

A comunicação transparente com o paciente e seus familiares sobre prognóstico, objetivos terapêuticos, riscos e benefícios de cada modalidade é princípio ético fundamental, particularmente relevante em pacientes com IC terminal,

onde questões relacionadas aos cuidados paliativos e à qualidade de vida devem ser igualmente contempladas.

CONCLUSÃO

As terapias avançadas na insuficiência cardíaca (ressincronização cardíaca, dispositivos de assistência ventricular mecânica e transplante cardíaco) representam conquistas extraordinárias da cardiologia moderna, transformando o prognóstico de pacientes que, há algumas décadas, tinham como única perspectiva o rápido declínio clínico e o óbito.

A TRC modificou a história natural da IC com dissincronia, sendo hoje indicação consagrada e de alto impacto em morbimortalidade, com evidência Classe I, Nível A para pacientes com BRE e QRS ≥150 ms, e Classe I, Nível B para QRS entre 130-149 ms. Os DAVs de terceira geração democratizaram o acesso ao suporte circulatório mecânico duradouro, com perfil de segurança e eficácia crescentes. O transplante cardíaco permanece como tratamento definitivo de referência, mas sua universalização esbarra na limitação estrutural da doação de órgãos.

Os avanços tecnológicos em curso — novos DAVs totalmente implantáveis sem linha externa, sensores de monitoramento remoto contínuo, algoritmos de inteligência artificial para estratificação de risco, estimulação do sistema de condução cardíaca (CCS-P) e o xenotransplante — apontam para horizonte de possibilidades que promete ampliar ainda mais o arsenal terapêutico disponível. O desafio reside na capacitação dos sistemas de saúde para identificar precocemente os pacientes beneficiários dessas terapias, reduzir inequidades de acesso e consolidar redes de cuidado integradas e especializadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, W.T. *et al.* Cardiac resynchronization in chronic heart failure. New England Journal of Medicine, v. 346, p. 1845, 2002. doi: 10.1056/NEJMoa013168.

BRISTOW, M.R. *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. New England Journal of Medicine, v. 350, p. 2140, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa032423.

CLELAND, J.G.F. *et al.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. New England Journal of Medicine, v. 352, p. 1539, 2005. doi: 10.1056/NEJMoa050496.

GOLDENBERG, I. *et al.* Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. New England Journal of Medicine, v. 370, p. 1694, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1401426.

MEHRA, M.R. *et al.* A fully magnetically levitated left ventricular assist device: final report. New England Journal of Medicine, v. 380, p. 1618, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1900486.

MOSS, A.J. *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. New England Journal of Medicine, v. 361, p. 1329, 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0906431.

ROGERS, J.G. *et al.* Intrapericardial left ventricular assist device for advanced heart failure. New England Journal of Medicine, v. 376, p. 451, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1602954.

ROSE, E.A. *et al.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. New England Journal of Medicine, v. 345, p. 1435, 2001. doi: 10.1056/NEJMoa012175.

SLAUGHTER, M.S. *et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. New England Journal of Medicine, v. 361, p. 2241, 2009. doi: 10.1056/NEJMoa0909938.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 120, e20220077, 2023. doi: 10.36660/abc.20220077.

STEHLIK, J. *et al*. Honoring 50 years of clinical heart transplantation in Circulation: in-depth state-of-the-art review. Circulation, v. 137, p. 71, 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029753.

TANG, A.S.L. *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. New England Journal of Medicine, v. 363, p. 2385, 2010. doi: 10.1056/NEJMoa1009540.

YANCY, C.W. *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. Journal of the American College of Cardiology, v. 62, e147, 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.

ZANNAD, F. *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, v. 396, p. 819, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.