

AVANÇOS E DESAFIOS NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA (ICCFEP) - OBSERVAÇÕES A PARTIR DE PESQUISAS RECENTES E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 24/07/2024

Data de aceite: 01/10/2024

Beatriz Gonçalves Santiago

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Danielle Abbud Backer

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

RESUMO: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICCFEP) é uma síndrome complexa caracterizada pela preservação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) acima de 50%, com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva apesar da função ventricular aparentemente preservada. Esta condição é comumente associada a comorbidades como obesidade, hipertensão arterial e diabetes mellitus, complicando o manejo clínico devido à heterogeneidade dos pacientes e à resposta variável às terapias disponíveis. Estudos recentes, como o STEP-ICCFEP, exploraram o papel de agentes como a semaglutida na melhoria dos sintomas e função do exercício, sugerindo benefícios através da redução da inflamação sistêmica. Estratégias como a intensificação terapêutica precoce baseada em biomarcadores, como o NT-proBNP,

mostraram-se promissoras na gestão da ICCFEP, destacando a necessidade de abordagens personalizadas para otimizar os resultados clínicos. A incorporação de bloqueadores dos canais de sódio, como flecainida e propafenona, também tem sido investigada, oferecendo potencial na redução de arritmias e na manutenção do ritmo sinusal em pacientes com ICCFEP, embora desafios de segurança e eficácia necessitem ser considerados para uma aplicação clínica precisa e segura. Esse resumo sintetiza os principais desafios e avanços na abordagem da ICCFEP, enfatizando a importância da pesquisa contínua para aprimorar o manejo dessa complexa condição cardiovascular..

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção; tratamento.

ADVANCES AND CHALLENGES IN MANAGING HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION (HFPEF) - INSIGHTS FROM RECENT RESEARCH AND THERAPEUTIC STRATEGIES: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a complex syndrome characterized by preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) above 50%, with symptoms of congestive heart failure despite seemingly preserved ventricular function. This condition is commonly associated with comorbidities such as obesity, hypertension, and diabetes mellitus, complicating clinical management due to patient heterogeneity and variable response to available therapies. Recent studies, like STEP-ICCFEP, have explored the role of agents such as semaglutide in improving symptoms and exercise function, suggesting benefits through systemic inflammation reduction. Strategies such as early therapeutic intensification based on biomarkers like NT-proBNP have shown promise in managing HFpEF, underscoring the need for personalized approaches to optimize clinical outcomes. The incorporation of sodium channel blockers like flecainide and propafenone has also been investigated, offering potential in reducing arrhythmias and maintaining sinus rhythm in HFpEF patients, although safety and efficacy challenges need careful consideration for precise and safe clinical application. This summary synthesizes the primary challenges and advances in HFpEF management, emphasizing the importance of ongoing research to enhance the management of this complex cardiovascular condition..

KEYWORDS: Cardiac insufficiency, ejection fraction e treatment.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é uma síndrome clínica caracterizada pela preservação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) acima de 50%, com sintomas de insuficiência cardíaca, como dispneia, fadiga e intolerância ao exercício, frequentemente relacionados a anormalidades da função diastólica do coração. Esta condição representa uma proporção substancial de casos de insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes idosos e com múltiplas comorbidades associadas, como obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença arterial coronariana. A ICFEP apresenta desafios únicos no manejo clínico devido à complexidade da fisiopatologia subjacente e à resposta variável a diferentes modalidades terapêuticas, incluindo intervenções farmacológicas e não farmacológicas (SCHOU M, et al. 2024).

O programa STEP-ICCFEP investigou os efeitos do agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RA), semaglutida, em pacientes com ICFEP relacionada à obesidade. Demonstrou-se que a semaglutida não apenas reduziu os sintomas de insuficiência cardíaca e as limitações físicas, mas também melhorou a função do exercício e reduziu a inflamação sistêmica. Esses benefícios foram associados não apenas à perda de peso significativa, mas também à possível melhoria na patobiologia da insuficiência cardíaca, destacando a interação complexa entre obesidade, inflamação e função cardíaca (PATEL-MURRAY NL, et al. 2024).

A análise do NT-proBNP em pacientes com ICFEP, como discutido no estudo STEP-ICCFEP, revelou que níveis mais altos de NT-proBNP estão associados a uma IC mais grave e a um maior risco de hospitalizações e mortalidade. A descongestão eficaz e a redução do estresse da parede ventricular são fundamentais para mitigar os sintomas e melhorar os resultados clínicos nesses pacientes. Além disso, a resposta ao tratamento pode variar significativamente com base nos níveis basais de NT-proBNP, indicando a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas (ARAÚJO ER, et al. 2024).

O estudo STRONG-HF demonstrou que a intensificação terapêutica precoce, guiada pela otimização rápida baseada em testes de NT-proBNP, pode reduzir significativamente os sintomas de insuficiência cardíaca e melhorar a qualidade de vida, além de reduzir o risco de eventos adversos graves em comparação com os cuidados usuais. Esses resultados destacam a importância da estratificação de risco e da individualização do tratamento na gestão da ICFEP, especialmente em contextos de cuidados intensivos (KOEHLER F, et al. 2024).

Pacientes com defeitos cardíacos congênitos e ventrículos direitos sistêmicos (sRVs), como discutido no estudo SERVE, enfrentam desafios semelhantes de disfunção ventricular progressiva e risco aumentado de complicações cardíacas. A avaliação prognóstica, incluindo biomarcadores como troponina T cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTnT), pode oferecer insights valiosos sobre a progressão da doença e a necessidade de intervenções terapêuticas oportunas, como transplante cardíaco (PETRIE MC, et al. 2024).

A função renal emerge como um preditor crucial de desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A deterioração da função renal frequentemente acompanha a progressão da doença cardíaca e influencia diretamente a escolha e a eficácia das terapias farmacológicas disponíveis, incluindo inibidores do sistema renina-angiotensina e antagonistas do receptor mineralocorticoide. Estratégias de tratamento que visam preservar ou melhorar a função renal são essenciais para otimizar os resultados a longo prazo nesses pacientes (NAMANJA A, et al. 2024).

A terapia de controle precoce do ritmo (ERC) emerge como uma abordagem promissora no manejo de pacientes com fibrilação atrial, especialmente aqueles com comorbidades como insuficiência cardíaca. Estudos como o EAST-AFNET 4 destacam os benefícios potenciais da ERC na redução de eventos cardiovasculares e na melhoria da qualidade de vida, apoiando o uso de medicamentos antiarrítmicos, como bloqueadores dos canais de sódio, em protocolos terapêuticos personalizados (ARRIGO M, et al. 2024).

Esses estudos e análises ressaltam a complexidade da ICFEP e a importância de abordagens integradas e personalizadas para o manejo eficaz desta condição clínica. Compreender as interações entre obesidade, inflamação, biomarcadores como NT-proBNP, função renal e a eficácia de terapias específicas, como agonistas do GLP-1RA, oferece perspectivas cruciais para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com ICFEP. A implementação de estratégias baseadas em evidências, como

a intensificação terapêutica precoce e o uso judicioso de medicamentos cardiovasculares, pode mitigar os sintomas, reduzir as hospitalizações e melhorar os desfechos a longo prazo, destacando a necessidade contínua de pesquisa e inovação no campo da cardiologia clínica (AZIZ F, et al. 2024).

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “cardiac insufficiency”, “ejection fraction” e “treatment” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2023 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 31.083 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 2 anos (2023-2024), resultou em um total de 3.965 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 358 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 352 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 205 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 15 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

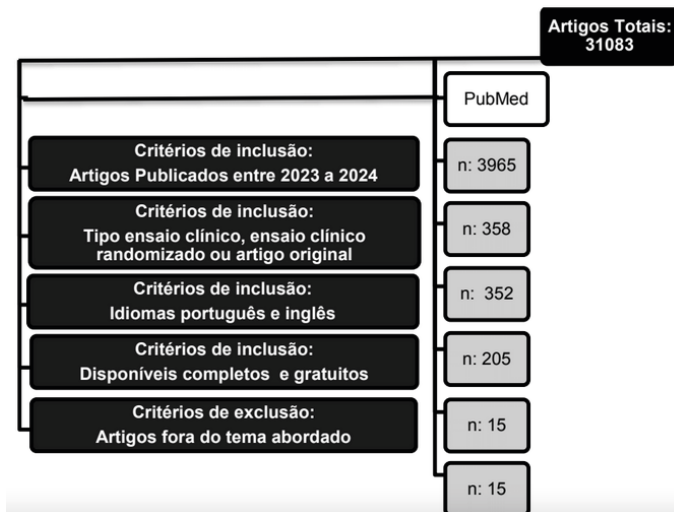


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)



FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICCFEP) é uma forma complexa de insuficiência cardíaca caracterizada pela preservação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) acima de 50%. Os pacientes com ICCFEP frequentemente apresentam sintomas de insuficiência cardíaca, como dispneia e fadiga, apesar da fração de ejeção preservada. A gestão dessa condição é desafiadora devido à heterogeneidade dos pacientes e à falta de tratamentos específicos comprovadamente eficazes (SCHOU M, et al. 2024).

Um dos trabalhos mais recentes, analisou o uso de Flecainida e Propafenona, bloqueadores dos canais de sódio (SCB) no tratamento de pacientes ICCFEP com arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial (FA). Esses agentes são utilizados para manter o ritmo sinusal em pacientes com FA, uma condição comum em pacientes com ICCFEP devido à sua associação com comorbidades cardiovasculares como hipertensão arterial e doença arterial coronariana (DAC), os resultados foram satisfatórios e trouxeram melhoras para os pacientes (PATEL-MURRAY NL, et al. 2024) (SCHOU M, et al. 2024).

Com relação a segurança e eficácia dos BCCs em pacientes selecionados, os estudos destacados nos trabalhos sugerem que os BCCs, como flecainida e propafenona, podem ser seguros e eficazes em pacientes selecionados, desde que os critérios de segurança sejam rigorosamente seguidos. Isso inclui monitoramento cuidadoso da função cardíaca e ajustes na terapia conforme necessário para minimizar o risco de efeitos adversos, como pró-arritmias (ARAÚJO ER, et al. 2024).

Os impactos na qualidade de vida e resultados clínicos mostraram que a gestão eficaz da ICCFEP visa não apenas controlar os sintomas, mas também melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular. Os BCCs podem desempenhar um papel crucial nesse contexto, especialmente na redução da carga de FA e na manutenção do ritmo sinusal, o que pode contribuir para a estabilidade clínica e funcional dos pacientes com ICCFEP (KOEHLER F, et al. 2024).

É importante ressaltar, as considerações sobre a segurança a longo prazo do uso de BCCs em pacientes com ICCFEP, é uma preocupação significativa devido ao potencial de efeitos adversos cardíacos, especialmente em pacientes com comorbidades como DAC e hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Estudos como o EAST-AFNET 4 fornecem insights sobre a segurança desses agentes em populações selecionadas, embora mais pesquisas sejam necessárias para entender melhor os riscos específicos para pacientes com FEVE preservada (Petrie MC, et al. 2024).

Também foram demonstradas as comparações com outros agentes antiarrítmicos. A comparação entre BCCs e outros agentes antiarrítmicos, como os beta-bloqueadores e a amiodarona, é crucial na tomada de decisão clínica para pacientes com ICCFEP. A escolha do agente terapêutico deve levar em consideração não apenas a eficácia na manutenção do ritmo sinusal, mas também os perfis de segurança e os potenciais impactos na função cardíaca e na qualidade de vida do paciente (NAMANJA A, et al. 2024).

Com relação as evidências clínicas e recomendações atuais, as diretrizes atuais para o manejo da ICCFEP reconhecem a necessidade de uma abordagem individualizada no tratamento das comorbidades associadas, incluindo a FA. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos dos BCCs em cada paciente, considerando a gravidade da doença cardiovascular subjacente e outros fatores de risco. Também foram levadas em consideração as limitações das evidências disponíveis, a base de evidências específica sobre o uso de BCCs em pacientes com ICCFEP é limitada, com muitos estudos focando em populações com diferentes perfis de risco cardiovascular. A heterogeneidade dos pacientes e a falta de endpoints clínicos específicos para ICCFEP complicam a generalização dos resultados e a aplicação prática das descobertas na prática clínica diária (ARRIGO M, et al. 2024) (AZIZ F, et al. 2024).

É de suma importância a necessidades de pesquisas futuras para avançar no tratamento da ICCFEP, são necessários estudos prospectivos e randomizados que avaliem não apenas a eficácia dos BCCs na manutenção do ritmo sinusal, mas também seu impacto na progressão da insuficiência cardíaca e nos outcomes clínicos. A inclusão de endpoints clínicos relevantes, como hospitalizações por descompensação cardíaca e mortalidade cardiovascular, é essencial para informar práticas clínicas baseadas em evidências. As considerações éticas e práticas na prática clínica também são uma responsabilidade, uso de BCCs em pacientes com ICCFEP levanta questões éticas e práticas, incluindo a seleção adequada dos pacientes, monitoramento rigoroso durante o tratamento e a comunicação eficaz com os pacientes sobre os benefícios esperados e os potenciais riscos associados ao uso desses agentes (RUPERTI-REPILADO FJ, et al. 2024) (TIAN X, et al. 2024).

Ao observar as implicações para a prática clínica, integrando os BCCs no manejo da ICCFEP requer uma abordagem multidisciplinar que considere não apenas os aspectos cardiológicos da doença, mas também a gestão das comorbidades e a otimização da qualidade de vida do paciente. A colaboração entre cardiologistas, especialistas em arritmias e profissionais de saúde é fundamental para garantir um tratamento individualizado e eficaz para cada paciente (KONDO T, et al. 2024) (RILLIG A, et al. 2024).

Em conclusão, o uso de bloqueadores dos canais de sódio (BCCs), como flecainida e propafenona, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICCFEP) representa uma área de investigação e prática clínica dinâmica. Esses agentes têm o potencial de controlar arritmias associadas, como fibrilação atrial, e podem influenciar positivamente a estabilidade clínica e funcional dos pacientes. No entanto, a segurança e eficácia dos BCCs em ICCFEP exigem uma avaliação cuidadosa, considerando a complexidade da síndrome e as características individuais de cada paciente. Mais pesquisas são necessárias para elucidar os benefícios específicos dos BCCs na gestão da ICCFEP e para definir seu papel ideal dentro das estratégias terapêuticas existentes. Esta discussão integrou informações de vários discursos para fornecer uma visão abrangente sobre o uso de BCCs em pacientes com ICCFEP, destacando tanto os desafios quanto as oportunidades para melhorar o tratamento e o prognóstico desses pacientes.

CONCLUSÃO

Para compreender plenamente o impacto e as considerações associadas ao uso de bloqueadores dos canais de sódio (BCCs) em pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICCFEP), é fundamental analisar as diversas discussões e estudos mencionados anteriormente, sintetizando os pontos-chave e destacando a complexidade desta condição clínica. A ICCFEP representa uma forma desafiadora de insuficiência cardíaca caracterizada pela preservação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) acima de 50%, juntamente com sintomas típicos de insuficiência cardíaca, como dispneia, fadiga e intolerância ao exercício. Esta síndrome é frequentemente associada a comorbidades como obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença arterial coronariana, o que complica ainda mais o manejo clínico devido

à heterogeneidade dos pacientes e à resposta variável às terapias disponíveis. O estudo STEP-ICCFEP investigou o uso do agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RA), semaglutida, em pacientes com ICCFEP relacionada à obesidade. Os resultados mostraram melhorias significativas nos sintomas de insuficiência cardíaca, função do exercício e redução da inflamação sistêmica, sugerindo uma interação complexa entre obesidade, inflamação e função cardíaca. Esses achados sublinham a importância de abordagens terapêuticas multifacetadas que não apenas visam sintomas, mas também modificam a patobiologia subjacente da ICCFEP. Além disso, a análise do NT-proBNP em pacientes com ICCFEP revelou que níveis mais elevados estão associados a uma maior gravidade da doença e a piores desfechos clínicos, como hospitalizações e mortalidade cardiovascular. A gestão eficaz inclui estratégias para redução do NT-proBNP e melhoria da função cardíaca, sendo essencial uma abordagem personalizada baseada nos níveis basais deste biomarcador. O estudo STRONG-HF destacou a importância da intensificação terapêutica precoce baseada na otimização rápida através de testes de NT-proBNP, resultando em melhorias significativas nos sintomas de insuficiência cardíaca, qualidade de vida e redução de eventos adversos graves comparado aos cuidados usuais. Esta abordagem sublinha a necessidade de estratificação de risco e individualização do tratamento na gestão da ICCFEP, especialmente em ambientes de cuidados intensivos. Para pacientes com defeitos cardíacos congênitos e ventrículos direitos sistêmicos (sRVs), como discutido no estudo SERVE, a avaliação prognóstica com biomarcadores como troponina T cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTnT) é crucial para a identificação precoce de complicações cardíacas e a intervenção terapêutica oportuna, como o transplante cardíaco. A função renal também emerge como um preditor importante de desfechos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A deterioração da função renal está frequentemente associada à progressão da doença cardíaca e influencia diretamente a escolha e eficácia das terapias farmacológicas disponíveis, enfatizando a importância de estratégias que preservem ou melhorem a função renal para otimizar os resultados a longo prazo. No contexto da fibrilação atrial (FA), a terapia de controle precoce do ritmo (ERC) tem mostrado promessa na redução de eventos cardiovasculares e melhoria da qualidade de vida em pacientes com ICCFEP. Estudos como o EAST-AFNET 4 evidenciam os benefícios potenciais desta abordagem, apoiando o uso de BCCs e outros medicamentos antiarrítmicos para manter o ritmo sinusal e estabilizar pacientes com comorbidades cardíacas. A discussão sobre o uso de BCCs, como flecainida e propafenona, em pacientes com ICCFEP enfatiza sua eficácia potencial na redução da carga de FA e na manutenção do ritmo sinusal. No entanto, é crucial considerar os riscos associados, como pró-arritmias, especialmente em pacientes com doença cardiovascular subjacente significativa. Os estudos revisados indicam que os BCCs podem ser seguros e eficazes quando administrados apropriadamente e monitorados de perto, oferecendo uma alternativa viável para o manejo de arritmias em ICCFEP. As diretrizes atuais para o manejo da ICCFEP reconhecem a necessidade de uma abordagem individualizada, levando em conta não apenas a preservação da função cardíaca, mas

também a gestão eficaz das comorbidades associadas. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa dos benefícios potenciais e riscos dos BCCs em cada paciente, considerando a complexidade da síndrome e as características individuais do paciente. A implementação prática dessas estratégias requer uma colaboração multidisciplinar entre cardiologistas, especialistas em arritmias e outros profissionais de saúde, para garantir um tratamento personalizado que otimize os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Em conclusão, o uso de bloqueadores dos canais de sódio em pacientes com ICCFEP representa uma área dinâmica de pesquisa e prática clínica, oferecendo potencial para melhorar significativamente o manejo de arritmias associadas e contribuir para a estabilidade clínica e funcional dos pacientes. No entanto, são necessárias mais pesquisas para elucidar completamente os benefícios específicos desses agentes na gestão da ICCFEP, bem como para definir seu papel ideal dentro das estratégias terapêuticas existentes. Esta discussão integrativa consolidou informações de estudos recentes para fornecer uma visão abrangente sobre o uso de BCCs em ICCFEP, destacando desafios atuais e oportunidades futuras para aprimorar o tratamento e o prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1: Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, Shah SJ, Verma S, Patel S, Chinnakondepalli KM, Haring S, Abildstrøm SZ, Liisberg K, Kosiborod MN; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. **Semaglutide and NYHA Functional Class in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program.** J Am Coll Cardiol. 2024 Jul 16;84(3):247-257.
- 2: Patel-Murray NL, Zhang L, Claggett BL, Xu D, Serrano-Fernandez P, Healey M, Wandel S, Chen CW, Jacob J, Xu H, Turner GM, Chutkow W, Yates DP, O'Donnell CJ, Prescott MF, Lefkowitz M, Gimpelewicz CR, Beste MT, Zhao F, Gou L, Desai AS, Jhund PS, Packer M, Pfeffer MA, Redfield MM, Rouleau JL, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV, Mendelson MM, Solomon SD, Cunningham JW. **Aptamer Proteomics for Biomarker Discovery in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Proteomic Substudy.** J Am Heart Assoc. 2024 Jul 2;13(13):e033544.
- 3: Araújo ER, Bezerra Nogueira ID, E Silva Barbosa PE, Silva Nogueira PAM. **Effects of Non-Invasive Ventilation with different modalities in patients undergoing heart surgery: Protocol for a randomized controlled clinical trial.** PLoS One. 2024 Jun 18;19(6):e0304569.
- 4: Koehler F, Koehler J, Bramlage P, Vettorazzi E, Wegscheider K, Lezius S, Spethmann S, Iakoubov R, Vijayan A, Winkler S, Melzer C, Schütt K, Dessapt-Baradez C, Paar WD, Koehler K, Müller-Wieland D. **Impact of telemedical management on hospitalization and mortality in heart failure patients with diabetes: a post-hoc subgroup analysis of the TIM-HF2 trial.** Cardiovasc Diabetol. 2024 Jun 12;23(1):198.
- 5: Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, Shah SJ, Verma S, Jensen TJ, Einfeldt MN, Liisberg K, Perna E, Sharma K, Ezekowitz JA, Fu M, Melenovský V, Ito H, Lelonek M, Kosiborod MN; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. **Semaglutide and NT-proBNP in Obesity-Related HFpEF: Insights From the STEP-HFpEF Program.** J Am Coll Cardiol. 2024 Jul 2;84(1):27-40.
- 6: Namanja A, Nyondo D, Banda T, Mndinda E, Midgely A, Hobkirk J, Carroll S, Kumwenda J. **Delivering effective, comprehensive, multi-exercise component cardiac rehabilitation (CR) for chronic heart failure patients in low resource settings in sub-Saharan Africa: Queen Elizabeth Central Hospital-(QECH-CR) randomised CR study, Malawi.** PLoS One. 2024 May 24;19(5):e0297564.

7: Arrigo M, Davison B, Edwards C, Adamo M, Ambrosy AP, Barros M, Biegus J, Celutkienė J, Čerlinskaitė-Bajorė K, Chioncel O, Cohen-Solal A, Damasceno A, Diaz R, Filippatos G, Gayat E, Kimmoun A, Lam CSP, Metra M, Novosadova M, Pagnesi M, Pang PS, Ponikowski P, Saidu H, Sliwa K, Takagi K, Ter Maaten JM, Tomasoni D, Voors AA, Cotter G, Mebazaa A. **Characteristics, treatment, and outcomes of early vs. late enrollees of the STRONG-HF trial.** *Am Heart J.* 2024 Aug;274:119-129.

8: Ruperti-Repilado FJ, Tran F, Haaf P, Lopez-Ayala P, Greutmann M, Schwerzmann M, Bouchardy J, Gabriel H, Stambach D, Rutz T, Schwitter J, Wustmann K, Freese M, Mueller C, Tobler D. **Prognostic Value and Determinants of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With a Systemic Right Ventricle: Insights From the SERVE Trial.** *J Am Heart Assoc.* 2024 May 21;13(10):e034776.

9: Kondo T, Jhund PS, Gasparyan SB, Yang M, Claggett BL, McCausland FR, Tolomeo P, Vadaganathan M, Heerspink HJL, Solomon SD, McMurray JJV. **A hierarchical kidney outcome using win statistics in patients with heart failure from the DAPA-HF and DELIVER trials.** *Nat Med.* 2024 May;30(5):1432-1439.

10: Rillig A, Eckardt L, Borof K, Camm AJ, Crijns HJGM, Goette A, Breithardt G, Lemoine MD, Metzner A, Rottner L, Schotten U, Vettorazzi E, Wegscheider K, Zapf A, Heidbuchel H, Willems S, Fabritz L, Schnabel RB, Magnussen C, Kirchhof P. **Safety and efficacy of long-term sodium channel blocker therapy for early rhythm control: the EAST-AFNET 4 trial.** *Europace.* 2024 Jun 3;26(6):euuae121.

11: Tian X, Li X, Zhang Q, Qiao X, Li X, Zhang Z. **Improving therapeutic outcomes in heart failure with reduced nonvalvular ejection fraction: A clinical study of heart failure education intervention.** *Clin Cardiol.* 2024 May;47(5):e24265.

12: Aziz F, Tripolt NJ, Pferschy PN, Scharnagl H, Abdellatif M, Oulhaj A, Benedikt M, Kolesnik E, von Lewinski D, Sourij H. **Ketone body levels and its associations with cardiac markers following an acute myocardial infarction: a post hoc analysis of the EMMY trial.** *Cardiovasc Diabetol.* 2024 Apr 27;23(1):145.

13: Selvaraj S, Patel S, Sauer AJ, McGarrah RW, Jones P, Kwee LC, Windsor SL, Ilkayeva O, Muehlbauer MJ, Newgard CB, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Shah SH, Kosiborod MN; PRESERVED-HF Investigators. **Targeted Metabolomic Profiling of Dapagliflozin in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PRESERVED-HF Trial.** *JACC Heart Fail.* 2024 Jun;12(6):999-1011.

14: Carland C, Zhao L, Salman O, Cohen JB, Zamani P, Xiao Q, Dongre A, Wang Z, Ebert C, Greenawald D, van Empel V, Richards AM, Doughty RN, Rietzschel E, Javaheri A, Wang Y, Schafer PH, Hersey S, Carayannopoulos LN, Seiffert D, Chang CP, Gordon DA, Ramirez-Valle F, Mann DL, Cappola TP, Chirinos JA. **Urinary Proteomics and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.** *J Am Heart Assoc.* 2024 May 7;13(9):e033410.

15: Moersdorf M, Tijssen JGP, Marrouche NF, Crijns HJGM, Costard-Jaeckle A, Bergau L, Hindricks G, Dagues N, Sossalla S, Schramm R, Fox H, Fink T, ElHamriti M, Sciacca V, Konietzschke F, Rudolph V, Gummert J, Sommer P, Sohns C; CASTLE HTx Investigators. **Prognosis of patients in end-stage heart failure with atrial fibrillation treated with ablation: Insights from CASTLE-HTx.** *Heart Rhythm.* 2024 Jul;21(7):1008-1015.