

# BMJ Best Practice

## Insuficiência cardíaca congestiva crônica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	16
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	23
Critérios de diagnóstico	26
<b>Tratamento</b>	<b>28</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	28
Visão geral do tratamento	35
Opções de tratamento	37
Novidades	68
<b>Acompanhamento</b>	<b>70</b>
Recomendações	70
Complicações	71
Prognóstico	73
<b>Diretrizes</b>	<b>74</b>
Diretrizes de diagnóstico	74
Diretrizes de tratamento	75
<b>Recursos online</b>	<b>78</b>
<b>Referências</b>	<b>79</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>98</b>

## Resumo

- ♦ Uma síndrome clínica complexa que pode ser provocada por um distúrbio cardíaco funcional ou estrutural comprometendo a capacidade do ventrículo de receber ou ejetar sangue.
- ♦ É um problema grave e cada vez mais presente na saúde pública. É a única doença cardiovascular que aumenta em incidência e prevalência, parcialmente devido ao envelhecimento da população, mas também porque houve melhora nas intervenções cardiovasculares em processos patológicos que reduzem a mortalidade precoce mas podem resultar em alterações cardíacas que causam insuficiência cardíaca.
- ♦ As manifestações principais são dispneia e fadiga, que podem limitar a tolerância ao exercício, bem como a retenção de fluidos, que pode ocasionar congestão pulmonar e edema periférico.
- ♦ O diagnóstico é altamente clínico; uma história detalhada e o exame físico devem ser obtidos para identificar os distúrbios cardíacos e não cardíacos, bem como os comportamentos que podem provocar insuficiência cardíaca congestiva ou acelerar a progressão.
- ♦ O teste diagnóstico único mais útil para a avaliação dos pacientes é a ecocardiografia bidimensional abrangente em conjunto com os estudos dopplerfluxométricos. A medição do peptídeo natriurético do tipo B pode ser útil na avaliação dos pacientes à apresentação inicial.
- ♦ As intervenções que comprovadamente apresentam um impacto benéfico na sobrevida do paciente incluem os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), os bloqueadores do receptor de angiotensina, os betabloqueadores, os antagonistas da aldosterona, a hidralazina e os nitratos, a terapia de ressincronização cardíaca e os cardioversores-desfibriladores implantáveis.

## Definição

A insuficiência cardíaca é uma condição na qual o coração é incapaz de manter um débito cardíaco suficiente para atender às necessidades do organismo, sem aumentar a pressão diastólica. Ela pode ser decorrente de qualquer doença cardíaca que compromete a função sistólica, diastólica ou ambas. O termo "insuficiência cardíaca congestiva" (ICC) é reservado para pacientes com dispneia e retenção anormal de água e sódio que resulte em edema.

Insuficiência cardíaca inclui uma ampla variedade de cenários clínicos, de pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal >50% àqueles com contratilidade do miocárdio reduzida (FEVE <40%).

Com base na FEVE, a insuficiência cardíaca é definida como:[1]

1. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER): sintomas e sinais com FEVE <40%.
2. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção na faixa média (ICFEM): sintomas e sinais com FEVE de 40% a 49%. Outras características incluem a elevação dos peptídeos natriuréticos (peptídeo natriurético do tipo B [PNB] >35 nanogramas/L [>35 picogramas/mL] ou fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B [NT-pro-PNB] >125 nanogramas/L [>125 picogramas/mL]) e pelo menos um critério adicional: (a) cardiopatia estrutural relevante (por exemplo, hipertrofia ventricular esquerda [HVE] ou aumento atrial esquerdo), (b) disfunção diastólica.
3. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFER): sintomas e sinais com FEVE >50%. Outras características incluem a elevação dos peptídeos natriuréticos (PNB >35 nanogramas/L [>35 picogramas/mL] ou NT-pro-PNB >125 nanogramas/L [>125 picogramas/mL]) e pelo menos um critério adicional: (a) cardiopatia estrutural relevante (por exemplo, HVE ou aumento atrial esquerdo), (b) disfunção diastólica.

## Epidemiologia

A prevalência da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) no ocidente foi estimada em 1% a 2% e estima-se que a incidência esteja perto de 5 a 10 por 1000 pessoas por ano.[4] No Reino Unido, estima-se que a ICC seja responsável por um total de 1 milhão de dias de internação e 5% de todas as internações de emergência. Esses números devem aumentar em até 50% nos próximos 25 anos.[5] Um grande estudo cardíaco conduzido na Austrália em 2006 evidenciou que 6.3% da população de Camberra apresentava insuficiência cardíaca sintomática manifesta e houve uma proporção até mais alta de pessoas com insuficiência cardíaca subclínica.[6]

A insuficiência cardíaca é uma doença global. A prevalência de cardiopatias é de cerca de 1.3% na China, 6.7% na Malásia, 1.0% no Japão, 4.5% em Cingapura, 0.12% a 0.44% na Índia, 1.0% na América do Sul e 1.0% a 2.0% na Austrália.[7]

De 2011 a 2014, estima-se que 6.5 milhões de adultos com idade ≥20 anos tenham apresentado insuficiência cardíaca nos EUA.[8] Em 2014, houve 1 milhão de novos casos em pacientes com idade >55 anos.[8] A insuficiência cardíaca é o motivo primário de 12 a 15 milhões de consultas clínicas e 6.5 milhões de dias de hospitalização por ano.[9] [10] As hospitalizações recorrentes são um grande problema em relação à qualidade de vida e aos custos: por exemplo, de 1990 a 1999, o número anual de hospitalizações aumentou de aproximadamente 810,000 para mais de 1 milhão para o diagnóstico primário e de 2.4 para

3.6 milhões para o diagnóstico primário ou secundário.[11] Os pacientes são especialmente propensos à readmissão, com taxas reportáveis tão altas quanto 50% em até 6 meses após a alta. Em 2001, quase 53,000 pacientes morreram de insuficiência cardíaca como causa primária. O número de mortes aumenta cada vez mais, regularmente, apesar dos avanços no tratamento, sendo em parte devido ao crescente número de pacientes com insuficiência cardíaca, devido ao tratamento mais eficiente e à mortalidade reduzida dos pacientes jovens com infarto agudo do miocárdio. A insuficiência cardíaca é uma doença principalmente de idosos e, portanto, reconhece-se amplamente que o "envelhecimento da população" também contribui para o aumento da incidência.

A prevalência da insuficiência cardíaca aumenta com o aumento da idade. Nos EUA, entre os pacientes com idades entre 40 e 59 anos, a prevalência da insuficiência cardíaca é de aproximadamente 1.4% nos homens e 1.9% nas mulheres, enquanto nos pacientes com idades >80 anos a prevalência de insuficiência cardíaca é de 14.1% nos homens e 13.4% nas mulheres.[8] A prevalência total de insuficiência cardíaca nos EUA está entre 1.5% e 1.9%.[7]

## Etiologia

Há numerosas e variadas causas de insuficiência cardíaca.

As causas comuns de insuficiência cardíaca crônica incluem:

- Doença arterial coronariana (DAC)
- Hipertensão
- Valvopatia
- Miocardite.

Outras causas incluem:

- Doenças infiltrantes: amiloidose, hemocromatose, sarcoidose
- Cardiopatias congênitas
- Doença pericárdica
- Induzida por toxina: heroína, álcool, cocaína, anfetamina, chumbo, arsênico, cobalto, fósforo
- Infecção: bacteriana, fúngica, viral (vírus da imunodeficiência humana [HIV]), *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme), parasitária (por exemplo, *Trypanosoma cruzi* [doença de Chagas])
- Endocrinopatias: diabetes mellitus, doença tireoidiana, hipoparatiroidismo com hipocalcemia, feocromocitoma, acromegalia, deficiência de hormônio do crescimento
- Doenças vasculares sistêmicas do colágeno: lúpus, artrite reumatoide, esclerose sistêmica, poliarterite nodosa, vasculite por hipersensibilidade, síndrome de Takayasu, polimiosite, artrite reativa
- Induzida por quimioterapia: por exemplo, adriamicina, trastuzumabe
- Deficiências nutricionais: tiamina, proteínas, selênio, L-carnitina
- Gestação: cardiomiopatia periparto
- Cardiomiopatia familiar
- Cardiomiopatia induzida por taquicardia.

Embora a doença de Chagas seja uma causa incomum de insuficiência cardíaca congestiva na Europa e América do Norte, ela é uma importante causa de insuficiência cardíaca nas Américas do Sul e Central.

Algumas dessas condições tendem a aumentar a demanda metabólica, a qual pode não ser compensada por um aumento suficiente do débito cardíaco pelo coração com problemas. As taquiarritmias também

diminuem o tempo de preenchimento ventricular diastólico e aumentam a demanda de oxigênio pelo miocárdio. A hipertensão não controlada diminui a função sistólica ao aumentar a pós-carga contra a qual o ventrículo afetado deve bombear o sangue e pode ser a primeira manifestação clínica. Deve-se enfatizar que muitas dessas causas podem ser completamente reversíveis com o tratamento/intervenção apropriado e oportuno (por exemplo, revascularização para miocárdio hibernante ou atordado; terapia padrão para cardiomiopatia hipertensiva ou no periparto; valvoplastia ou substituição valvar para valvopatia cardíaca; tratamento padrão e terapia de controle de frequência cardíaca adjuvante para cardiomiopatia induzida por taquicardia). Outras causas, como miocárdio fibrosado ou cardiomiopatia dilatada, são atualmente consideradas irreversíveis.

## Fisiopatologia

O entendimento da fisiopatologia da insuficiência cardíaca evoluiu significativamente nas últimas décadas, desde o modelo hemodinâmico até o paradigma neuro-hormonal. A insuficiência cardíaca representa uma síndrome complexa, na qual uma lesão miocárdica inicial resulta na superexpressão de vários peptídeos, com efeitos distintos sobre o sistema cardiovascular em longo e em curto prazo. A ativação neuro-hormonal tem uma função central reconhecida no desenvolvimento e na progressão da insuficiência cardíaca. Na fase aguda, a ativação neuro-hormonal parece ser benéfica para a manutenção do débito cardíaco e da perfusão periférica adequados. Entretanto, a ativação neuro-hormonal sustentada resulta em um maior estresse, dilatação e remodelamento da parede ventricular, contribuindo para a progressão da doença no miocárdio lesionado a qual, por fim, provoca ainda mais ativação neuro-hormonal. O remodelamento ventricular esquerdo é o processo pelo qual os fatores mecânicos, neuro-hormonais e, possivelmente, genéticos alteram o tamanho, o formato e a função ventriculares. O remodelamento ocorre em várias condições clínicas, incluindo infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatia, hipertensão e valvopatia cardíaca; os seus sinais de identificação incluem hipertrofia, perda de miócitos e fibrose intersticial aumentada. Um possível resultado deletério do remodelamento, à medida que o ventrículo esquerdo se dilata e o coração assume uma forma mais globular, é o desenvolvimento de regurgitação mitral. A regurgitação mitral resulta em uma sobrecarga de volume crescente no ventrículo esquerdo já sobrecarregado, contribuindo ainda mais para o remodelamento e a progressão da doença e dos sintomas.

## Classificação

### Estágios de insuficiência cardíaca segundo a American College of Cardiology/American Heart Association[2]

Essa classificação em estágios realça o fato de que os fatores de risco estabelecidos e as anormalidades estruturais são necessários para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca, reconhece a sua natureza progressiva e prioriza as estratégias de tratamento sobre os fundamentos de esforços preventivos. A insuficiência cardíaca pode progredir do estágio A para o D em um determinado paciente, mas geralmente não segue o caminho inverso.

- Estágio A: pacientes com alto risco de evoluir para insuficiência cardíaca devido à presença de condições fortemente associadas ao desenvolvimento de tal doença (por exemplo, hipertensão, diabetes ou doença coronariana); entretanto, esses pacientes não têm anormalidades estruturais ou funcionais identificadas do pericárdio, miocárdio ou valvas cardíacas e nunca mostraram sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca.



- Estágio B: pacientes que desenvolveram cardiopatia estrutural fortemente associada ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca, mas que nunca mostraram sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca (por exemplo, disfunção ventricular esquerda assintomática no pós-infarto).
- Estágio C: pacientes com sintomas recentes ou anteriores de insuficiência cardíaca associados a cardiopatia estrutural subjacente.
- Estágio D: pacientes com cardiopatia estrutural avançada e sintomas evidentes de insuficiência cardíaca ao repouso, apesar da terapia medicamentosa intensiva, e que precisam de intervenções especializadas (por exemplo, transplante cardíaco ou dispositivos de assistência ventricular esquerda).

## **Critérios de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva (ICC)[3]**

A insuficiência cardíaca é essencialmente um diagnóstico clínico. Os critérios clínicos para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, os critérios de Framingham para o diagnóstico de ICC, foram determinados antes do uso disseminado da avaliação das disfunções sistólica e diastólica por ecocardiograma. Há mais de 40 anos, os critérios clínicos de Framingham, listados a seguir, têm sido extremamente úteis para a identificação de pacientes com insuficiência cardíaca, na prática clínica e nos estudos epidemiológicos. Entretanto, como a sua especificidade é maior que a sua sensibilidade, sabe-se que, provavelmente, casos leves de insuficiência cardíaca passarão despercebidos. Para chegar a um diagnóstico definitivo de ICC, 2 critérios primários ou 1 critério primário e 2 critérios secundários combinados devem estar presentes.

Critérios primários:

- Distensão jugular
- Estertores
- Edema pulmonar agudo
- B3 em galope
- Pressão venosa aumentada >16 cm de água
- Tempo de circulação >25 segundos
- Refluxo hepatojugular
- Cardiomegalia
- Dispneia paroxística noturna ou ortopneia.

Critérios secundários:

- Edema de tornozelo
- Tosse noturna
- Dispneia ao esforço
- Hepatomegalia
- Derrame pleural
- Menos de um terço da capacidade vital máxima
- Taquicardia (frequência cardíaca >120 bpm).

Critério primário ou secundário:

- Perda de peso maior que 4.5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento.

## Prevenção primária

A insuficiência cardíaca é o caminho final para uma ampla variedade de processos fisiopatológicos. As intervenções que reduzem o risco de desenvolvimento de qualquer doença cardiovascular irão, consequentemente, reduzir a incidência da mesma. Portanto, as metas principais da saúde pública são a prevenção do desenvolvimento da hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade (isto é, síndrome metabólica) e cardiopatia isquêmica. Espera-se que as modificações no estilo de vida, como o aumento da atividade física, a redução do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas e do uso recreacional de drogas, bem como a redução da ingestão diária de sal e o tratamento clínico adequado de doenças como hipertensão, diabetes e doença arterial coronariana estabelecidas reduzam a insuficiência cardíaca incidente.[71] [72]

## Rastreamento

Não há um único teste para rastreamento da população assintomática. A insuficiência cardíaca é um diagnóstico clínico e por isso poderia simplesmente se basear em uma história detalhada e exame físico cuidadoso da população a ser testada.

O peptídeo natriurético do tipo B (PNB) foi recentemente usado como uma ferramenta de rastreamento para identificação de cardiopatia estrutural na população geral. Em um estudo, a sensibilidade e a especificidade do teste de PNB para identificação da cardiopatia estrutural foram de 61% e 92%, respectivamente.[89] Quando as análises específicas por sexo foram realizadas, a sensibilidade e a especificidade foram de 61% e 91% em homens e 50% e 95% em mulheres, respectivamente. Apesar de o desempenho do teste de PNB com base nesses números poder parecer abaixo do ideal para a população como um todo, a eficácia foi melhorada em subgrupos com uma prevalência alta de cardiopatia, como a coorte com idades de 65 anos e mais, assim como na coorte com fatores de risco cardiovascular como hipertensão ou diabetes. Em outro estudo, as concentrações do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B foram consideradas uma função importante na estratificação de idosos nos grupos de risco de disfunção ventricular esquerda. O neuro-hormônio foi um marcador independente para morte ou internação por insuficiência cardíaca em médio prazo.[90] Esses resultados sugerem que o teste de PNB para rastreamento de cardiopatia estrutural nas populações baseadas em comunidades pode ser útil somente para coortes com uma alta prevalência de cardiopatia. As diretrizes da American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society recomendam que, em pacientes com risco de desenvolver insuficiência cardíaca (identificada pela presença de hipertensão, diabetes mellitus ou doença vascular conhecida), o rastreamento baseado em biomarcadores de peptídeos natriuréticos acompanhado por cuidados em equipe, incluindo um especialista cardiovascular para otimizar o tratamento e a terapia orientados por diretrizes, pode ser útil para prevenir o desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda (sistólica ou diastólica) ou insuficiência cardíaca de início recente. No entanto, mais estudos são necessários para determinar a custo-efetividade, seu impacto na qualidade de vida e a taxa de mortalidade.[73]



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 67 anos se apresenta a seu clínico geral com queixa de dispneia crescente, especialmente quando tenta dormir. Ela tem uma história de hipertensão e hiperlipidemia e está em tratamento com uma terapia com betabloqueador e estatina. Ela não fuma e consome bebidas alcoólicas com moderação. No exame físico, sua pressão arterial é de 148/83 mmHg e a frequência cardíaca é de 126 bpm. Há uma quarta bulha (B4) audível e a pressão venosa jugular está elevada 3 cm acima do normal.

### Caso clínico #2

Um homem de 60 anos chega ao pronto-socorro. Ele relata sentir dispneia progressiva. Ele tem uma história de hipertensão não controlada, diabetes mellitus não insulínica e é fumante compulsivo há mais de 40 anos. Ele se submeteu a uma angioplastia primária bem-sucedida devido a um extenso infarto agudo do miocárdio (IAM) anterior há 2 meses. Apresenta pressão arterial de 75/40 mmHg, a frequência cardíaca é de 110 bpm e a frequência respiratória é de 30. Ele tem estase jugular e uma B3 proeminente. Seu eletrocardiograma (ECG) evidencia taquicardia sinusal e uma ecocardiografia transtorácica realizada no pronto-socorro revela uma função sistólica comprometida, com a fração de ejeção de 20%.

## Outras apresentações

Muitos pacientes permanecem assintomáticos por longos períodos devido ao comprometimento leve da função cardíaca ser equilibrado por mecanismos compensatórios. Em geral, as manifestações clínicas ocorrem somente na presença de fatores precipitantes que aumentam a carga de trabalho cardíaca e levam o estado equilibrado para a descompensação. Portanto, os primeiros sinais e sintomas podem ser os decorrentes da condição precipitante subjacente, como flutter ou fibrilação atrial, anemia, febre, infecção, hipertireoidismo ou até mesmo gestação. Embolia pulmonar extensa também pode ocasionar a primeira apresentação dos sintomas ou a exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) crônica conhecida, ao provocar hipoxemia, diminuição do suprimento de oxigênio para o miocárdio e maior pós-carga do ventrículo direito. Uma lesão isquêmica aguda (isto é, uma síndrome coronariana aguda ou um infarto agudo do miocárdio [IAM]) ou a introdução de um medicamento inotrópico negativo por outro motivo (por exemplo, altas doses de betabloqueadores e determinados bloqueadores de canal de cálcio para hipertensão) pode deprimir de forma aguda a contratilidade miocárdica e precipitar os sintomas em um paciente compensado.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A identificação da condição responsável pelas anormalidades cardíacas estruturais e/ou funcionais pode ser importante, pois algumas condições que causam a disfunção ventricular esquerda são potencialmente tratáveis e/ou reversíveis.<sup>[2]</sup> Os esforços para identificar a causa frequentemente permitem a detecção de doenças coexistentes que possam ser coadjuvantes ou intensificadoras da gravidade dos sintomas.

No entanto, pode não ser possível discernir a causa da insuficiência cardíaca em muitos pacientes que apresentam essa síndrome e, em outros, a doença subjacente pode não ser responsiva ao tratamento.

## Características do paciente

A insuficiência cardíaca é uma condição principalmente de idosos. A incidência e a prevalência da insuficiência cardíaca aumentam com o aumento da idade. Em 2014, houve 1 milhão de novos casos em pacientes com idade >55 anos.[8] Entre os pacientes com idade >80 anos, a prevalência da insuficiência cardíaca é de 14.1% no sexo masculino e 13.4% no sexo feminino.[8] O envelhecimento foi consistentemente vinculado a um risco mais elevado.[3] [12] [13] [14] [15] [16] [25] O sexo masculino também foi relacionado a um maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[3] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [25] Excesso de peso corporal é um fator de risco estabelecido.[46]

Uma série de fatores desencadeantes pode causar função cardíaca comprometida, resultando em um episódio de insuficiência cardíaca aguda. A detecção e o tratamento dos fatores desencadeantes desempenham um papel importante no manejo do paciente. Os fatores desencadeantes incluem ingestão excessiva de sal, falta de adesão (em relação a medicação e dieta), infarto do miocárdio, embolia pulmonar, hipertensão não controlada, arritmias cardíacas, infecção, hipotireoidismo, hipertireoidismo, disfunção renal e abuso de bebidas alcoólicas e drogas.[1]

## História do paciente

A complexidade e a variedade dos possíveis fatores causadores significam que múltiplos fatores na história do paciente podem ser relevantes. Histórias de hipertensão; diabetes mellitus; dislipidemia; tabagismo; doença vascular periférica, valvopatia ou doença coronariana; febre reumática; sopro cardíaco ou cardiopatia congênita; história pessoal ou familiar de miopatia; irradiação mediastinal e respiração anormal no sono devem ser pesquisadas. A história medicamentosa deve registrar o uso prévio ou atual de drogas ilícitas, bebidas alcoólicas, éfedra ou agentes antineoplásicos, como antraciclinas, trastuzumabe ou alta dose de ciclofosfamida, porque a insuficiência cardíaca pode ocorrer anos após a exposição à doxorubicina ou à ciclofosfamida. A história e a avaliação física devem incluir a consideração específica de doenças não cardíacas, como a doença vascular do colágeno, infecções bacterianas ou parasitárias, obesidade, excesso ou deficiência de hormônios da tireoide, amiloidose e feocromocitoma.

Deve-se obter uma história familiar detalhada, não somente para determinar se há predisposição familiar à doença aterosclerótica, mas também para identificar parentes com cardiomiopatia, morte súbita inexplicada, doença do sistema de condução e miopatias esqueléticas.

A dispneia ao esforço físico ou em repouso é o sintoma mais comum de insuficiência cardíaca esquerda. O paciente com insuficiência crescente pode desenvolver edema de membros inferiores e distensão abdominal em decorrência de ascite.

## Exame físico

Atenção especial deve ser dada aos sinais e sintomas cardinais de insuficiência cardíaca. A presença (e o grau) deles pode depender da gravidade da insuficiência cardíaca e das comorbidades associadas.

O exame físico geral pode revelar taquicardia e cianose. Um exame físico com foco cardiovascular pode revelar pressão venosa jugular elevada, edema no tornozelo e um ictus cordis deslocado, o que sugere cardiomegalia. À ausculta, além da presença de estertores pulmonares ou crepitação, uma B3 em galope pode estar presente, a qual tem valor prognóstico.

Deve-se dar atenção especial a fatores como palidez (que pode refletir anemia), pulso irregularmente irregular (refletindo fibrilação atrial), sopro sistólico da estenose aórtica e sopro mesodiastólico de estenose mitral ou sinais evidentes de tireotoxicose. Nos pacientes em diálise, uma grande fístula atrioventricular pode ocasionalmente ser o fator desencadeante.

## Investigações

Para todos os pacientes, as investigações iniciais devem incluir eletrocardiograma (ECG), radiografia torácica, ecocardiografia transtorácica e hematologia e bioquímica séricas basais, incluindo hemograma completo, eletrólitos séricos (inclusive cálcio e magnésio), níveis séricos de ureia e creatinina, testes da função hepática (TFHs) e níveis de peptídeo natriurético do tipo B (PNB)/fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP). A anemia e a alta porcentagem de linfócitos são fatores de risco fortes e marcadores prognósticos de má sobrevida. Em pacientes com dispneia, a medição de biomarcadores do peptídeo natriurético é útil para dar suporte ao diagnóstico ou descartar insuficiência cardíaca. No entanto, níveis plasmáticos elevados de peptídeos natriuréticos podem ocorrer com uma variedade de causas cardíacas e não cardíacas; portanto, é necessário julgamento clínico.[73]

Glicemia, testes de função tireoidiana e lipídeos séricos são úteis para avaliar as comorbidades associadas.

As investigações subsequentes que ajudam na avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca e do status funcional incluem teste ergométrico padrão (com bicicleta ou esteira), teste ergométrico (TE) com  $VO_2$  máx, teste de marcha de 6 minutos, cateterismo do lado direito e biópsia endomiocárdica. Com base na história clínica, o rastreamento de vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a medição dos níveis de ferro e saturação de transferrina em jejum para rastreamento de hemocromatose também podem ser realizados. Uma ressonância nuclear magnética (RNM) do coração é especialmente útil na investigação de miocardite e de cardiomiopatia infiltrante.

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração ]

[VIDEO: Como realizar uma demonstração animada do ECG ]

## Fatores de risco

### Fortes

#### infarto do miocárdio

- O vínculo entre o IAM e o risco de desenvolvimento da insuficiência cardíaca é apoiado de maneira enfática e consistente pela literatura. O IAM, que fornece um risco 15 vezes maior, é o fator de risco único mais forte para desenvolvimento da insuficiência cardíaca.[12] [13] [14] [15] [16] [17]

#### diabetes mellitus

- O diabetes mellitus tem sido associado a um risco 3 a 5 vezes maior de desenvolvimento de insuficiência cardíaca,[13] [14] [15] [17] [18] [19] com o maior aumento no risco relativo encontrado entre as mulheres[13] [17] e pessoas com disfunção ventricular esquerda assintomática.[18] Mesmo um leve aumento de 1% na hemoglobina A1C foi vinculado a um risco 10% maior de internação hospitalar por insuficiência cardíaca ou morte.[20]

## dislipidemia

- As anormalidades lipídicas foram vinculadas ao aumento do risco de insuficiência cardíaca.[21] [22] [23] Em comparação com homens com proporção de colesterol total / lipoproteína de alta densidade (HDL) menor que 5, os homens com proporções de 5 a 9.9 apresentaram, em um estudo, uma incidência 1.5 vez maior de insuficiência cardíaca, e os homens com proporções maiores que 10 apresentaram uma incidência quase 5 vezes maior de insuficiência cardíaca.[21] No mesmo estudo, as mulheres com proporções maiores que 10 tiveram uma incidência 6 vezes maior de insuficiência cardíaca que mulheres com proporções menores que 5.[21] Em um ensaio clínico de pacientes com doença arterial coronariana, a diminuição dos lipídeos esteve associada a uma redução de 21% no risco de evolução para insuficiência cardíaca.[24]

## idade avançada

- O envelhecimento foi consistentemente vinculado a um risco mais elevado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[3] [12] [13] [14] [15] [16] [25] Na coorte de Framingham, a incidência de insuficiência cardíaca aumentou de forma estável com o avanço da idade.[13] Em uma coorte de pessoas acima de 65 anos, cada aumento de 5 anos na idade esteve associado a uma razão de riscos de 1.37.[15] Em outro estudo, a taxa de incidência de insuficiência cardíaca entre participantes mais idosos (idade >80 anos) foi o dobro em relação aos mais novos (de 65 a 69 anos).[25]

## sexo masculino

- O sexo masculino foi consistentemente vinculado a um maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[3] [12] [13] [14] [15] [16] [17] [25] Na coorte de Framingham, as mulheres tiveram uma incidência um terço menor de insuficiência cardíaca em comparação com os homens e o sexo masculino foi associado a uma razão de riscos de 1.34.[13] [15] [17] Em outros estudos, a incidência no sexo masculino é 2 a 4 vezes maior que no sexo feminino.[12] [25] No estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I [pesquisa nacional de avaliação da saúde e nutrição]), o qual acompanhou uma coorte de 13,643 pessoas por uma média de 19 anos, o sexo masculino foi associado a um risco relativo de insuficiência cardíaca de 1.24.[26]

## hipertensão

- A hipertensão tem sido consistentemente vinculada a um aumento do risco de insuficiência cardíaca na literatura e representa um aumento de 2 a 3 vezes no desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[12] [13] [14] [15] [16] [17] [27] Pressões arteriais sistólica e diastólica elevadas e pressão de pulso elevada foram associadas ao aumento do risco de insuficiência cardíaca.[28] [29] Na coorte de Framingham, um aumento de 1 desvio padrão (20 mmHg) na pressão arterial sistólica foi associado a um aumento de 56% no risco de insuficiência cardíaca, um aumento de 1 desvio padrão (10 mmHg) na pressão arterial diastólica foi associado a um aumento de 24% no risco, e um aumento de 1 desvio padrão (16 mmHg) na pressão de pulso foi associado a um aumento de 55% no risco.[28]

## disfunção ventricular esquerda

- A disfunção ventricular esquerda assintomática moderada a grave (fração de ejeção [FE] menor que 40%) foi associada a uma razão de riscos de insuficiência cardíaca de 7.8, enquanto a disfunção ventricular esquerda assintomática leve (FE 40% a 50%) foi associada a uma razão de riscos de 3.3.[30]

## abuso de cocaína

- O abuso de cocaína foi fortemente associado ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca em uma ampla variedade de contextos assistenciais.[31] [32] [33]

## exposição a agentes cardiotóxicos

- A doxorubicina e a ciclofosfamida podem provocar danos miocárdicos que levam à disfunção ventricular esquerda e à insuficiência cardíaca.[41] [42] Esses agentes quimioterápicos aumentam o risco de insuficiência cardíaca durante o tratamento agudo e por vários meses após o término do tratamento, com um risco que aumenta conforme o aumento da dose cumulativa.[43] [44] Além disso, o trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado derivado de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama, está também associado ao desenvolvimento de cardiomiopatia. O medicamento anti-hipertensivo doxazosina foi vinculado a um aumento do risco de insuficiência cardíaca. As tiazolidinedionas (uma classe de medicamentos usada para o tratamento de diabetes) foram associadas a um aumento do risco de insuficiência cardíaca.
- A irradiação mediastinal pode provocar dano miocárdico direto, ocasionando disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca durante o tratamento agudo e por vários anos após o término do tratamento.

## hipertrofia ventricular esquerda

- A hipertrofia ventricular esquerda ao eletrocardiograma (ECG) foi associada a um maior risco de insuficiência cardíaca, com risco relativo mais alto entre pessoas jovens.[45]

## insuficiência renal

- A insuficiência renal, definida pela creatinina sérica elevada (acima de 133 micromoles/L [1.5 mg/dL] em homens e 115 micromoles/L [1.3 mg/dL] em mulheres) ou pelo clearance de creatinina menor que 1 mL/s/m<sup>2</sup> (60 mL/minuto), foi vinculada a um aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Em comparação com sujeitos que apresentam creatinina menor que 97 micromoles/L (<1.1 mg/dL), os sujeitos com creatinina de 115 a 132 micromoles/L (1.3 a 1.49 mg/dL) apresentaram quase o dobro do risco de evoluir para insuficiência cardíaca congestiva (ICC), aqueles com creatinina de 133 a 149 micromoles/L (1.5 a 1.69 mg/dL) apresentaram quase o triplo do risco e os com creatinina acima de 150 micromoles/L (>1.7 mg/dL) apresentaram quase o quádruplo do risco.[47] [48]

## valvopatia cardíaca

- A anormalidade valvar cardíaca foi associada à razão de chances de cardiopatia de 2.43 entre homens e 3.47 entre mulheres em um grupo multivariado baseado na coorte de Framingham.[49] As anormalidades valvares criam uma sobrecarga de pressão (por exemplo, estenose aórtica, estenose mitral) ou uma sobrecarga de volume (por exemplo, regurgitação mitral) que são inicialmente compensadas por mecanismos como hipertrofia ventricular ou dilatação ventricular.[50] O remodelamento ventricular altera a contratilidade cardíaca e aumenta o risco de insuficiência cardíaca.

## apneia do sono

- Os distúrbios respiratórios do sono foram vinculados ao aumento do risco de insuficiência cardíaca em vários estudos.[51] [52] [53]

### homocisteína elevada

- Na coorte de Framingham, os níveis elevados de homocisteína plasmática foram vinculados a um aumento de aproximadamente três quartos no risco de desenvolvimento da insuficiência cardíaca.[57]

### fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina-6 (IL-6) elevados

- O TNF-alfa é uma citocina pró-inflamatória associada à morte de miócitos e à disfunção cardíaca.[58]  
A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória similar.[59]

### proteína C-reativa elevada

- Na coorte de Framingham, um aumento de 48 nanomoles/L (5 mg/dL) no nível da proteína C-reativa foi associado a um aumento maior que 2 vezes no risco de insuficiência cardíaca.[59] As pessoas que apresentaram valores elevados de TNF-alfa e IL-6 tiveram um aumento de 4 vezes no risco de insuficiência cardíaca.[59]

### fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) diminuído

- Demonstrou-se que o IGF-1 tem efeitos inotrópicos positivos e diminui a taxa de apoptose celular.[60] [61] O IGF-1 também foi hipoteticamente vinculado à vasodilatação, podendo melhorar o esvaziamento cardíaco.[62] Na coorte de Framingham, os pacientes com um nível de IGF-1 sérico abaixo de 18 nanomoles/L (140 mg/L) apresentaram um risco dobrado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[63]

### peptídeos natriuréticos aumentados

- Na coorte de Framingham, níveis plasmáticos aumentados do peptídeo natriurético do tipo B (PNB) e do fragmento N-terminal do pró-hormônio peptídeo natriurético atrial (N-ANP) foram associados a um aumento do risco de insuficiência cardíaca. Os níveis de PNB acima do percentil 80 (20 nanogramas/L [20 picogramas/mL] para homens e 23.3 nanogramas/mL [23.3 picogramas/mL] para mulheres) foram associados a um aumento de 3 vezes no risco de insuficiência cardíaca.[64]

### dilatação do ventrículo esquerdo

- A razão de riscos ajustada por fator de risco para insuficiência cardíaca em uma população assintomática foi de 1.47 por aumento de 1 desvio padrão no diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e 1.43 por aumento de 1 desvio padrão na dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo.[30]

### massa ventricular esquerda aumentada

- Em uma coorte, os indivíduos que desenvolveram a insuficiência cardíaca apresentaram uma massa/altura média inicial do ventrículo esquerdo de 106 g/m, versus 88 g/m entre os que não desenvolveram insuficiência cardíaca.[30] [65] [66]

### enchimento diastólico ventricular esquerdo anormal

- As alternâncias entre a razão de onda E para A, tanto baixa quanto alta, foram associadas ao risco de insuficiência cardíaca, sendo que as com menores razões de onda E para A (<0.7) apresentam um risco relativo de 1.88 e as com maiores razões de onda de E para A (>1.5) apresentam um risco relativo de 3.50.[30] [66]



## história familiar de insuficiência cardíaca

- Vários polimorfismos foram vinculados a um aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca: por exemplo, uma deleção de 4 aminoácidos na posição de 322 a 325 da codificação genética de receptores  $\alpha_2C$ -adrenérgicos ( $\alpha_2C$  Del322-325) em terminações nervosas simpáticas do coração foi estudada como um possível vínculo ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Um segundo polimorfismo que foi avaliado como um candidato para desenvolvimento de insuficiência cardíaca é uma alteração na posição 389 do gene para os receptores beta1-adrenérgicos ( $\beta_1$ Arg389) nos miócitos. No mesmo estudo, os pacientes homozigotos para essa deleção apresentaram risco 10 vezes mais elevado de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[67]

## fibrilação atrial

- A fibrilação atrial aumenta o risco de eventos tromboembólicos (por exemplo, acidente vascular cerebral [AVC]) e pode causar agravamento dos sintomas. A fibrilação atrial também pode servir como preditora de mortalidade ou causar taquicardiomiopatia, embora as evidências sejam menos claras.[1]

## distúrbios da tireoide

- Por exemplo, tireotoxicose e hipotireoidismo. Os distúrbios da tireoide são tratáveis, mas estão relacionados a taquicardia sinusal, bradicardia e taquicardia/flutter/fibrilação atrial.[1]

## anemia

- A anemia é um fator de risco forte e marcador prognóstico de má sobrevida. Uma alta prevalência de deficiência de ferro foi relatada na insuficiência cardíaca.[68] A deficiência de ferro na insuficiência cardíaca se deve ao sangramento gastrointestinal ou geniturinário relacionado ao uso de antiplaquetários e/ou anticoagulantes orais, nutrição comprometida, má absorção e menor captação intracelular do ferro.[69] [70]

## Fracos

### baixa condição socioeconômica

- O estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) evidenciou que a baixa condição socioeconômica (indicada por nível educacional inferior ao Ensino Médio) foi associada a um risco relativo de insuficiência cardíaca de 1.22 (risco atribuível à população de 8.9%).[26]

### tabagismo

- Ao contrário da forte influência do abuso de cocaína no desenvolvimento da insuficiência cardíaca, a literatura sobre a importância do tabagismo independentemente de outros fatores é conflitante.[13] [26] [34] [35] Na coorte de Framingham, o tabagismo não foi vinculado a uma maior incidência de insuficiência cardíaca, exceto entre homens acima de 64 anos.[13] Em outros estudos, o tabagismo foi associado a um risco relativo de insuficiência cardíaca de 1.59, e de 1.51 (fumar <15 cigarros por dia) a 2.31 (fumar 15 ou mais cigarros por dia).[26] [34]

### consumo excessivo de bebidas alcoólicas

- Os dados atuais apoiam fortemente uma relação entre o consumo excessivo de bebidas alcoólicas e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[36] [37] [38] Isso pode estar relacionado à toxicidade direta do álcool sobre o miocárdio e a um maior risco de desenvolvimento de hipertensão. Entretanto, os dados também sugerem um possível efeito fracamente protetor do consumo moderado de bebidas alcoólicas.[39] Isso pode estar relacionado a um menor risco de diabetes e infarto agudo

do miocárdio e a alterações favoráveis no perfil lipídico, na função plaquetária e na coagulação sanguínea associadas à ingestão moderada de bebidas alcoólicas.

### **ingestão excessiva de sódio**

- A NHANES descobriu que o risco relativo do aumento de 100 mmol/dia na ingestão de sódio foi de 1.26.[40]

### **consumo excessivo de café**

- O consumo de 5 ou mais xícaras de café por dia foi associado a um risco relativo de insuficiência cardíaca de 1.11.[34]

### **obesidade**

- O excesso de peso corporal é agora um fator de risco estabelecido para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca. Entre um subgrupo da coorte de Framingham, o risco de insuficiência cardíaca aumentou em 5% nos homens e em 7% nas mulheres a cada incremento de 1 no índice de massa corporal; os pacientes obesos (índice de massa corporal de 30 ou mais) apresentaram um risco duplicado de insuficiência cardíaca em relação aos não obesos.[46]

### **taquicardia**

- A cardiomiopatia induzida por taquicardia foi bem descrita na literatura. Na coorte de Framingham, um aumento na frequência cardíaca de 10 bpm foi vinculado a um aumento de mais de 10% no risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.[49]

### **depressão/estresse**

- O risco dobra entre idosos deprimidos em comparação com os não deprimidos.[54] [55]

### **microalbuminúria**

- Embora não tenha sido estabelecido vínculo entre a microalbuminúria e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, a microalbuminúria foi vinculada a um aumento de 3 vezes no risco de internação hospitalar por insuficiência cardíaca no estudo Heart Outcomes Prevention Evaluation (avaliação da prevenção de desfechos cardíacos).[56]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os principais fatores de risco incluem: história de infarto do miocárdio (IAM); diabetes mellitus; dislipidemia; idade avançada; sexo masculino; hipertensão; disfunção ventricular esquerda; abuso de cocaína; exposição a agentes cardiotoxicos; hipertrofia ventricular esquerda; insuficiência renal; valvopatia cardíaca; apneia do sono; homocisteína sérica elevada; níveis séricos elevados de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e de interleucina-6; nível sérico elevado de proteína C-reativa; nível diminuído de fator de crescimento semelhante à insulina-1; peptídeos natriuréticos elevados; dilatação do ventrículo esquerdo; aumento da massa ventricular esquerda; preenchimento diastólico ventricular esquerdo anormal; e história familiar de insuficiência cardíaca.

#### **dispneia (comum)**

- É o sintoma mais comum de insuficiência cardíaca esquerda. Pode ocorrer com o esforço físico (New York Heart Association [NYHA] II ou III) ou, nos casos mais graves, em repouso (NYHA IV). Esse é considerado um critério não importante para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (critérios de Framingham).

**distensão jugular (comum)**

- Um importante critério de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

**B3 em galope (comum)**

- Um importante critério de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

**cardiomegalia (comum)**

- A cardiomegalia é um importante critério de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. A dilatação e a hipertrofia ventricular esquerda são achados comuns.

**refluxo hepatojugular (comum)**

- Um importante critério de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

**estertores (comum)**

- Um importante critério de Framingham para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

**ortopneia e dispneia paroxística noturna (incomum)**

- A ortopneia piora imediatamente após deitar por causa de um súbito aumento no retorno venoso (isto é, pré-carga). A dispneia paroxística noturna ocorre várias horas após o paciente se deitar para dormir; ela é resultante da redistribuição central do fluido extravascular, que aumenta progressivamente o retorno venoso.

**noctúria (incomum)**

- A frequência aumentada da diurese ocorre várias horas após o paciente se deitar para dormir; ela também é resultante da redistribuição central do fluido extravascular, que aumenta a quantidade de sangue circulante depurado pelos rins.

**Outros fatores de diagnóstico****taquicardia (frequência cardíaca >120 batimentos por minuto) (comum)**

- Um critério de Framingham menos importante para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

**desconforto torácico (comum)**

- Um sintoma de perfusão coronariana insuficiente.

**hepatomegalia (comum)**

- Um critério de Framingham menos importante para o diagnóstico de insuficiência cardíaca; pode provocar desconforto/distensão abdominal e náuseas.

**edema de tornozelos (comum)**

- Um critério de Framingham menos importante para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

**tosse noturna (comum)**

- Um critério de Framingham menos importante para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

### **sinais de derrame pleural (comum)**

- Um critério de Framingham menos importante para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.

### **fadiga, fraqueza muscular ou cansaço (comum)**

- Sintoma de perfusão tecidual (muscular) insuficiente.

### **palpitações, pré-síncope ou síncope (incomum)**

- Isso pode ser o resultado de batimentos ventriculares ou supraventriculares ectópicos frequentes ou pode refletir paroxismos de flutter/fibrilação atrial; a fibrilação atrial permanente pode ou não provocar palpitações.

### **letargia/confusão (incomum)**

- Sintoma de perfusão tecidual (cerebral) insuficiente.

## **Exames diagnóstico**

### **Primeiros exames a serem solicitados**

<b>Exame</b>	<b>Resultado</b>
<b>ecocardiografia transtorácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite a determinação precisa das funções sistólica e diastólica biventriculares. Com a insuficiência cardíaca sistólica, a ecocardiografia geralmente exibe um ventrículo esquerdo e/ou direito com baixa fração de ejeção. Com a insuficiência cardíaca diastólica pura, a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) está normal, mas há evidência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e de padrões de preenchimento diastólicos anormais na avaliação por Doppler. A ecocardiografia também pode identificar doença pericárdica ou valvar ou revelar sinais de doença arterial coronariana subjacente (anormalidades na espessura/contratilidade da parede regional). Deve ser realizada em todo paciente que apresentar sintomas de insuficiência cardíaca.</li> </ul>	<b>insuficiência cardíaca sistólica: ventrículo esquerdo e/ou direito deprimido e dilatado com baixa fração de ejeção; insuficiência cardíaca diastólica: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) normal, mas HVE e padrões anormais de enchimento diastólico</b>
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A duração de QRS acima de 120 ms sempre deve levantar suspeitas de dissincronia ventricular.</li> </ul>	<b>evidências de doença arterial coronariana subjacente, hipertrofia ventricular esquerda ou aumento atrial direito; pode haver anormalidades de condução e duração anormal do QRS</b>
<b>radiografia torácica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode revelar congestão vascular pulmonar (redistribuição vascular, linhas B de Kerley), cardiomegalia (índice cardiotorácico aumentado) ou derrame pleural (geralmente do lado direito, mas frequentemente bilateral).</li> </ul>	<b>anormais</b>

Exame	Resultado
<p><b>níveis de peptídeo natriurético do tipo B (PNB)/fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Níveis plasmáticos elevados de PNB foram associados a fração de ejeção do lado esquerdo reduzida,[74] hipertrofia ventricular esquerda, pressões de enchimento ventricular esquerdo elevadas, bem como infarto agudo do miocárdio e isquemia, embora possam ocorrer em outras condições, como embolia pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crônica.[74] [75] [76] São sensíveis a outros fatores biológicos, como idade, sexo, peso e função renal. Os níveis elevados apoiam um diagnóstico de função ventricular ou hemodinâmica anormal que provoca insuficiência cardíaca sintomática.[77] [78] [79] Um nível plasmático baixo de PNB (&lt;100 nanogramas/L ou &lt;100 picogramas/mL) pode descartar rapidamente a insuficiência cardíaca descompensada e indica uma causa pulmonar. Um nível plasmático elevado de PNB (&gt;400 nanogramas/L ou &gt;400 picogramas/mL) corrobora fortemente o diagnóstico de função ventricular anormal (isto é, insuficiência cardíaca). Os valores intermediários (100 a 400 nanogramas/L ou 100 a 400 picogramas/mL) estão na chamada "zona cinzenta" e devem incentivar a pesquisa por uma possível causa não cardíaca de dispneia: por exemplo, DPOC. Em pacientes com dispneia, a medição de biomarcadores do peptídeo natriurético é útil para apoiar um diagnóstico ou descartar insuficiência cardíaca. No entanto, níveis plasmáticos elevados de peptídeos natriuréticos podem ocorrer por uma variedade de causas cardíacas e não cardíacas; portanto, é necessário julgamento clínico.[73]</li> <li>Estudos com esse marcador diagnóstico sugerem que o seu uso pode reduzir o tempo de internação hospitalar e o custo do tratamento.[80] [81] [82] Os níveis de PNB tendem a estar menos elevados na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada que na insuficiência cardíaca com fração de ejeção baixa, e estão diminuídos nos pacientes obesos.[83] Os níveis de PNB podem estar significativamente elevados em mulheres e em pessoas acima de 60 anos de idade que não apresentam insuficiência cardíaca e, portanto, os níveis de PNB devem ser interpretados com cuidado nesses indivíduos.[64] [84] [85]</li> </ul>	elevado
<p><b>Hemograma completo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A anemia e a alta porcentagem de linfócitos são fatores de risco fortes e marcadores prognósticos de má sobrevida.</li> </ul>	os exames laboratoriais podem revelar etiologias importantes de insuficiência cardíaca, a presença de distúrbios ou doenças que podem provocar ou exacerbar a insuficiência cardíaca; os exames laboratoriais também podem revelar importantes moduladores de terapia
<p><b>eletrólitos séricos (incluindo cálcio e magnésio)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os eletrólitos basais devem ser obtidos em todos os pacientes.</li> </ul>	sódio diminuído (geralmente, <135 milimoles/L), potássio alterado

Exame	Resultado
<b>creatinina e ureia séricas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Refletem a perfusão tecidual, o status de fluidos e descartam doença renal.</li> </ul>	<b>normais a elevados</b>
<b>glicemia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rastreamento de diabetes mellitus como uma comorbidade clínica. O diabetes mellitus tem sido associado a um risco de 3 a 5 vezes maior de desenvolvimento de insuficiência cardíaca.<sup>[13] [14] [15] [17] [18] [19]</sup></li> </ul>	<b>elevada no diabetes</b>
<b>testes de função hepática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reflete congestão abdominal.</li> </ul>	<b>normais a elevados</b>
<b>testes de função tireoidiana (especialmente hormônio estimulante da tireoide [TSH])</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rastreamento para hipo ou hipertireoidismo. Ambos podem ser uma causa primária ou secundária de insuficiência cardíaca.</li> </ul>	<b>hipotireoidismo primário: TSH elevado, T4L diminuída; hipertireoidismo: TSH diminuído, T3L elevada, T4L elevada</b>
<b>lipídeos séricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rastreamento para dislipoproteinemias/síndrome metabólica.</li> </ul>	<b>elevados na dislipidemia, diminuído na insuficiência cardíaca de estágio terminal, especialmente na presença de caquexia cardíaca</b>
<b>ferritina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para avaliação de cardiomiopatia devida a sobrecarga de ferro/hemocromatose.</li> </ul>	<b>elevado (valor normal 22-449 picomoles/L [10-200 nanograma/mL])</b>
<b>saturação de transferrina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para avaliação de cardiomiopatia devida a sobrecarga de ferro/hemocromatose.</li> </ul>	<b>nível elevado de saturação de transferrina; saturação de transferrina completa ou quase completa (saturação de transferrina normal de 22% a 46%)</b>



## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>teste ergométrico padrão (bicicleta ou esteira)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oferece uma avaliação objetiva da limitação funcional e da resposta hemodinâmica do paciente ao exercício. O teste é solicitado quando houver suspeita de arritmias ou isquemia induzida por exercícios. Deve-se ter cuidado se houver alta probabilidade de estenose aórtica ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.</li> </ul>	capacidade geralmente reduzida para exercício na cardiomiopatia dilatada idiopática; capacidade reduzida para exercício e sinais de perfusão miocárdica comprometida na cardiomiopatia isquêmica; entretanto, a capacidade funcional pode estar completamente normal em pacientes com baixa função sistólica ventricular esquerda
<b>teste ergométrico cardiopulmonar com VO<sub>2</sub> máx</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oferece a avaliação mais objetiva do status funcional do paciente.</li> </ul>	VO <sub>2</sub> máx reduzida
<b>teste de exercício de marcha em 6 minutos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um paciente com insuficiência cardíaca que não consegue caminhar mais que 300 m em 6 minutos apresenta um risco anual de morte significativamente maior que o que caminha 450 m ou mais.</li> </ul>	como uma alternativa ao teste ergométrico cardiopulmonar, pode oferecer uma avaliação objetiva do status funcional do paciente
<b>cateterismo cardíaco direito</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerado em pacientes intolerantes à terapia medicamentosa padrão, nos pacientes cujo alívio sintomático não foi obtido pela terapia medicamentosa, antes do início da terapia com inotrópico intravenoso ou inodilatador e em candidatos a transplante cardíaco.</li> </ul>	oferece uma avaliação hemodinâmica objetiva da pressão de enchimento ventricular esquerda e mede diretamente o débito cardíaco e as resistências pulmonar e sistêmica
<b>biópsia endomiocárdica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>É solicitada se houver suspeita de miocardite aguda (de células gigantes ou eosinofílica) ou de doenças infiltrantes primárias do coração (amiloidose, sarcoidose cardíaca ativa).</li> </ul>	raramente necessária para estabelecer a etiologia da insuficiência cardíaca; oferece evidências patológicas definitivas da doença cardíaca ou sistêmica
<b>ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) sérico para HIV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A maioria dos pacientes com cardiomiopatia decorrente de HIV somente apresentará sintomas de insuficiência cardíaca quando outros sinais clínicos de infecção por HIV se tornarem aparentes.</li> </ul>	positivos ou negativos

Exame	Resultado
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) cardíaca</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Especialmente útil na avaliação de doenças como miocardite, pericardite constrictiva e cardiomiopatia infiltrante.</li> </ul>	<b>miocardite: realce tardio subepicárdico no miocárdio, sinal alto no miocárdio na imagem ponderada em T2; cardiomiopatia infiltrante: amiloide (realce tardio subendocárdico global); sarcoide: (realce tardio); nenhum realce tardio subendocárdico; pericardite constrictiva: pericárdio espesso, bem como oscilação diastólica do septo com a inspiração</b>

## Novos exames

Exame	Resultado
<b>biomarcadores</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A troponina é útil na estratificação de risco posterior na insuficiência cardíaca crônica, pois o nível elevado está associado à disfunção progressiva do ventrículo esquerdo e ao aumento da mortalidade.[2]</li> <li>ST2 solúvel e galectina-3 (biomarcadores da fibrose do miocárdio) são preditivos de morte e hospitalização em pacientes com insuficiência cardíaca e são aditivos ao peptídeo natriurético em seu valor prognóstico.[2]</li> </ul>	<b>limítrofe a minimamente elevado</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) com múltiplos cortes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um novo método para estimativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Não parece haver diferença significativa na estimativa da FEVE entre a TC com múltiplos cortes e a RNM, nem entre a TC com múltiplos cortes e a ecocardiografia transtorácica.[86]</li> <li>Pode oferecer benefícios adicionais, pois fornece uma avaliação combinada da FEVE e da doença arterial coronariana.</li> </ul>	<b>quantifica a FEVE e a doença arterial coronariana</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Envelhecimento/sedentarismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O envelhecimento, a falta de condicionamento físico e/ou a obesidade podem provocar a redução na tolerância ao esforço devido a dispneia e/ou fadiga, mas sem os critérios adicionais primários e secundários para o diagnóstico de insuficiência cardíaca.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A elucidação da razão precisa para a intolerância ao exercício pode ser difícil em virtude da possibilidade de haver vários distúrbios no mesmo paciente. A ecocardiografia na insuficiência cardíaca mostra sinais característicos dessa doença. Entretanto, uma nítida distinção às vezes pode ser feita somente pela medição da troca gasosa ou da saturação de oxigênio no sangue, ou por medições hemodinâmicas invasivas durante níveis graduais de exercício (isto é, teste ergométrico com avaliação do consumo máximo de oxigênio [<math>\text{VO}_2</math> máx]).</li> </ul>
<b>Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)/fibrose pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A dispneia pode ser episódica, com ou sem fatores ambientais desencadeantes, e geralmente é acompanhada de tosse, sibilância, escarro e história de tabagismo ou exposição industrial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os testes de função pulmonar fornecerão o diagnóstico definitivo de uma doença pulmonar obstrutiva. Os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético do tipo B (PNB) podem ser intermediários (100 a 400 nanogramas/L ou 100 a 400 picogramas/mL) na DPOC.</li> </ul>
<b>Pneumonia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes podem apresentar febre, tosse e expectoração produtiva, com sinais focais de condensação (frêmito vocal aumentado e sopro tubário).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A radiografia torácica pode mostrar sinais de condensação. O hemograma completo pode mostrar leucócitos elevados e as hemoculturas podem ser positivas para o microorganismo etiológico.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Embolia pulmonar (EP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início súbito de dor torácica, dispneia e hemoptise, especialmente após um parto,[87] é sugestivo de EP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O eletrocardiograma (ECG) é anormal na maioria dos pacientes com EP e pode mostrar uma onda S profunda na derivação I, uma onda Q profunda e uma inversão da onda T na derivação III (B1-Q3-T3). Outras alterações comuns incluem a taquicardia sinusal, bloqueio de ramo direito completo ou incompleto e inversão de onda T nas derivações inferiores (II, III, aVF) ou anteriores (V1 a V4).</li> <li>• Os níveis normais de dímeros D podem ajudar a descartar a EP, mas níveis elevados ocorrem em outras condições (por exemplo, dissecação aórtica e muitos tipos de cardiomiopatias), bem como na EP.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Cardiomiopatia pós-parto (CMPP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes apresentam mais comumente a dispneia, mas outras queixas frequentes incluem tosse, ortopneia, dispneia paroxística noturna, hemoptise e desconforto torácico, que também são sintomas comuns de embolia pulmonar.<sup>[87]</sup> A CMPP é definida com base em 4 critérios: 1) desenvolvimento de insuficiência cardíaca no último mês de gestação ou nos 5 primeiros meses após o parto; 2) ausência de uma causa identificável para a insuficiência cardíaca; 3) ausência de cardiopatia reconhecível antes do último mês da gestação; 4) disfunção sistólica ventricular esquerda demonstrada na ecocardiografia. Vários fatores de risco potenciais podem levar ao diagnóstico de CMPP, incluindo idade &gt;30 anos, múltiplos partos, mulheres de descendência africana, gestação com vários fetos, uma história de pré-eclâmpsia/eclâmpsia/ hipertensão pós-parto e abuso materno de cocaína.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na presença de dímeros D elevados (comum na gestação) e fatores de risco positivos para eventos tromboembólicos, a ecocardiografia irá identificar a disfunção sistólica ventricular esquerda subjacente e apontar para o diagnóstico de CMPP. Ela geralmente mostra aumento ventricular esquerdo e redução global significativa na fração de ejeção. Outros achados podem incluir aumento atrial esquerdo, regurgitações tricúspide e mitral e um pequeno derrame pericárdico.</li> </ul>
<b>Cirrose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalmente provoca icterícia, fadiga, náuseas, edema periférico, ascite, hematomas e sangramento prolongado, ginecomastia e hematêmese.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os testes da função hepática estão anormais. A ultrassonografia ou a tomografia computadorizada (TC) podem detectar ascite e anormalidades hepáticas. A biópsia hepática mostra alterações cirróticas características e pode revelar a causa subjacente.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome nefrótica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalmente, provoca edema periférico, fadiga, dispneia e perda de apetite.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A urinálise mostra proteinúria, e a albumina sérica está reduzida. A coleta de urina de vinte e quatro horas mostra &gt;3.5 g de proteína. A ureia sérica e o clearance da creatinina podem estar anormais em estágios mais avançados. Os níveis de colesterol e triglicerídeos séricos podem estar elevados. A biópsia e a ultrassonografia renal podem revelar a causa subjacente.</li> </ul>
<b>Doença pericárdica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode apresentar dor torácica, normalmente com piora na posição deitada, deglutição ou tosse; taquicardia; dispneia; tosse; edema; fadiga; e febre baixa. O atrito pericárdico pode ser ouvido na borda esternal esquerda ou no ápice.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O ECG pode mostrar alternância elétrica ou elevação em ST e achatamento ou inversão da onda T. A ecocardiografia pode detectar derrame pericárdico, tamponamento e fibrose pericárdica. TC ou ressonância nuclear magnética (RNM) podem mostrar pericárdio espessado. A biópsia pericárdica pode revelar a causa subjacente.</li> </ul>
<b>Estase venosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O edema afeta somente os membros inferiores, e veias varicosas podem estar presentes. A pele sobre a parte inferior das pernas pode estar escurecida e com ulceração.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O exame por Doppler pode detectar as valvas incompetentes nas veias varicosas.</li> </ul>
<b>Trombose venosa profunda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normalmente provoca dor, inchaço e sensibilidade em uma panturrilha, que se torna vermelha e quente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste de dímero D pode ser positivo. A ultrassonografia ou venografia com contraste pode detectar uma área de trombose.</li> </ul>

## Crítérios de diagnóstico

### Classificação da New York Heart Association (NYHA)[88]

Esta classificação é baseada em sintomas e foi usada, principalmente, como um modo rápido de descrever as limitações funcionais. Os sintomas de insuficiência cardíaca podem progredir de uma classe para outra em um determinado paciente, mas também podem regredir; por exemplo, um paciente com sintomas de classe NYHA IV pode ter uma melhora rápida para a classe III com terapia diurética, apenas.



- Classe I: leve. Nenhuma limitação da atividade física. A atividade física habitual não provoca fadiga, palpitações ou dispneia indevida.
- Classe II: leve. Pequena limitação da atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física habitual resulta em fadiga, palpitações ou dispneia.
- Classe III: moderada. Limitação evidente da atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade leve provoca fadiga, palpitações ou dispneia.
- Classe IV: incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca no repouso. Se for realizada qualquer atividade física, o desconforto aumenta.

## Abordagem passo a passo do tratamento

As metas de tratamento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) crônica são:

- Aliviar os sintomas
- Retardar a progressão
- Reduzir a mortalidade.

### Princípios gerais da terapia

- Em pacientes recentemente diagnosticados com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a congestão e a sobrecarga de volume devem ser tratadas imediatamente com diuréticos, que podem ser administrados por via intravenosa na fase inicial. Os diuréticos de alça usados para tratamento da insuficiência cardíaca e da congestão incluem a furosemida, a bumetanida e a torasemida.
- Em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida, além dos diuréticos, IECAs, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona (por exemplo, espironolactona, eplerenona) devem ser adicionados.
- Em pacientes instáveis, betabloqueadores devem ser iniciados apenas após estabilização, otimização da volemia e descontinuação de inotrópicos. Os betabloqueadores devem ser iniciados em baixas doses.
- Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida hospitalizados com exacerbação da insuficiência cardíaca, a menos que haja evidências de baixo débito cardíaco ou instabilidade hemodinâmica ou contraindicação, tanto os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) quanto os betabloqueadores devem ser continuados.

### Mudanças de estilo de vida

O sucesso da terapia farmacológica está fortemente relacionado, e é alcançado de forma ideal, com o incentivo do paciente e sua família a participarem de várias estratégias de manejo não farmacológicas complementares. Elas incluem principalmente mudanças de estilo de vida, modificações alimentares e nutricionais, treinamento com exercícios[91] [92] [93] e manutenção da saúde.

### Tratamentos medicamentosos iniciais

Diuréticos:

- Todos os pacientes com sintomas e sinais de congestão devem receber diuréticos, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Em pacientes com FEVE reduzida, diuréticos devem sempre ser usados em combinação com um IECA (ou antagonista do receptor de angiotensina II), um betabloqueador e um antagonista da aldosterona. Os diuréticos de alça usados para tratamento de insuficiência cardíaca e congestão incluem furosemida, bumetanida e torasemida. O agente mais comumente usado parece ser a furosemida, mas alguns pacientes podem responder mais favoravelmente a outro diurético de alça. Em casos resistentes, diuréticos de alça devem ser combinados com um diurético tiazídico (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida) ou diurético semelhante à tiazida (por exemplo, metolazona, indapamida).

- Diuréticos de alça e diuréticos tiazídicos são diferentes em suas ações farmacológicas. Os diuréticos de alça aumentam a excreção da carga filtrada de sódio em até 20% a 25%, aumentam a remoção de água livre e mantêm sua eficácia, a menos que a função renal esteja gravemente comprometida. Por outro lado, os diuréticos tiazídicos aumentam a fração de excreção de sódio em apenas 5% a 10% da carga filtrada, tendem a diminuir a remoção de água livre e perdem a eficácia em pacientes com insuficiência renal (ou seja, clearance de creatinina menor que 40 mL/minuto). Consequentemente, os diuréticos de alça surgiram como os agentes diuréticos preferidos para uso na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca; entretanto, os diuréticos tiazídicos podem ser preferidos para pacientes com hipertensão, insuficiência cardíaca e retenção leve de líquidos, pois proporcionam efeitos anti-hipertensivos mais persistentes.
- O monitoramento cuidadoso da função renal e dos eletrólitos é essencial. Deve ser usada a dose mínima de diuréticos necessária para aliviar a congestão, manter o paciente assintomático e manter o peso seco.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou betabloqueadores:

inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)

- Os IECAs e os betabloqueadores podem ser usados como tratamento de primeira linha. Ambos são igualmente importantes em relação à sobrevida. Não foi demonstrado que iniciar com um IECA é melhor que iniciar com um betabloqueador mas, na prática, a maioria dos médicos inicia com o inibidor da ECA; a origem dessa prática é histórica, pois os benefícios dos inibidores da ECA foram demonstrados 10 anos antes que os dos betabloqueadores. Além disso, a maioria dos estudos em grande escala de betabloqueadores foi conduzida usando terapia com IECA como comparador ou padrão. Se um paciente não puder tolerar as doses-alvo do IECA e do betabloqueador quando os dois forem coadministrados, é preferível coadministrar doses mais baixas dos dois medicamentos que administrar a dose-alvo de uma classe sem conseguir iniciar a outra.
- Demonstrou-se que os IECAs diminuem a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca[2] [5] [94] e devem ser administrados a todos os pacientes com disfunção ventricular esquerda (VE), sintomáticos ou não, a menos que haja contraindicação ou intolerância prévia à terapia.

Betabloqueadores

- Também foi demonstrado que os betabloqueadores diminuem a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca.[2] [5] [94] Eles são introduzidos em doses baixas e ajustados até que seja alcançada a posologia-alvo.[2] [95] [96] [97] [98] Uma metanálise descobriu que, independentemente da frequência cardíaca pré-tratamento, os betabloqueadores reduziram a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) em ritmo sinusal.[99] Alcançar uma menor frequência cardíaca está associado a um melhor prognóstico para pacientes em ritmo sinusal, mas não para aqueles com fibrilação atrial. A mortalidade foi menor para os pacientes em ritmo sinusal randomizados para betabloqueadores (razão de riscos: 0.73 vs. placebo; intervalo de confiança de 95%: 0.67 a 0.79;  $P < 0.001$ ), independentemente da frequência cardíaca inicial (interação  $P = 0.35$ ). Os betabloqueadores não apresentaram efeito sobre a mortalidade em pacientes com fibrilação atrial (razão de riscos: 0.96; intervalo de confiança de 95%: 0.81 a 1.12;  $P = 0.58$ ) a qualquer frequência cardíaca (interação  $P = 0.48$ ).[99] No entanto, esta foi uma análise retrospectiva, e os autores comentaram que a terapia de fundo, incluindo dispositivos, pode ter mudado desde que esses estudos foram conduzidos

e que a frequência cardíaca não foi medida de modo padronizado entre os estudos. Em um estudo randomizado de pacientes com fibrilação atrial e ICFER, durante um acompanhamento mediano de 37 meses, os betabloqueadores foram associados a mortalidade por todas as causas significativamente menor (razão de riscos: 0.721; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0.549 a 0.945;  $P = 0.0180$ ), mas não as internações (razão de riscos: 0.886; IC de 95%: 0.715 a 1.100;  $P = 0.2232$ ).<sup>[100]</sup> O resultado desse estudo dá suporte a recomendações baseadas em evidências para betabloqueadores em pacientes com ICFER, independentemente de associação com fibrilação atrial.

- Embora os efeitos colaterais possam incluir a bradicardia, o agravamento da doença reativa das vias aéreas e o agravamento da insuficiência cardíaca, estes podem ser evitados por meio da seleção cuidadosa dos pacientes, ajuste da dose e monitoramento rigoroso. A melhora clínica pode ser demorada e levar de 2 a 3 meses para ser percebida. Entretanto, o tratamento de longo prazo com betabloqueadores pode diminuir os sintomas de insuficiência cardíaca e melhorar o estado clínico.

#### Antagonistas do receptor de angiotensina II:

Os antagonistas do receptor de angiotensina II são considerados uma alternativa razoável aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) em todos os pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada ou reduzida que sejam intolerantes aos IECAs, em virtude de tosse ou angioedema.<sup>[2] [101]</sup> Em comparação com os IECAs, a experiência com esses medicamentos em ensaios clínicos controlados sobre insuficiência cardíaca é consideravelmente menor. No entanto, a valsartana e a candesartana demonstraram ser benéficas ao reduzirem as internações e a mortalidade.<sup>[2] [102]</sup> Em pacientes com evidência de disfunção ventricular esquerda logo após infarto agudo do miocárdio, os antagonistas do receptor de angiotensina II podem não ser tão efetivos quanto os IECAs e podem não ser mais bem tolerados. A combinação de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) e um antagonista do receptor de angiotensina II pode proporcionar uma maior redução do tamanho do ventrículo esquerdo<sup>[103]</sup> e pode reduzir a necessidade de internação em comparação com ambos os agentes isoladamente, apesar de não estar claro se a terapia combinada reduz mais a mortalidade ou não.<sup>[103] [104] [105]</sup> Como uma alternativa aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os antagonistas do receptor de angiotensina II devem ser iniciados para pacientes logo após o infarto, mas com cuidado em pacientes em choque cardiogênico ou com débito urinário marginal.<sup>[102]</sup>

A adição de um antagonista do receptor da angiotensina II pode ser considerada em pacientes persistentemente sintomáticos com insuficiência cardíaca e FEVE reduzida que já estão sendo tratados com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e betabloqueadores e nos quais um antagonista da aldosterona não é indicado ou tolerado.<sup>[2]</sup> O uso rotineiro de IECAs combinados com um antagonista da aldosterona e um antagonista do receptor da angiotensina II é potencialmente prejudicial para pacientes com insuficiência cardíaca e não é recomendado.<sup>[2]</sup> O uso combinado deve ser incentivado por um especialista e continuado somente sob supervisão de um especialista. A administração concomitante de um IECA, um betabloqueador e um antagonista do receptor da angiotensina II deve ser feita com muito cuidado e, talvez, iniciada somente no hospital e com monitoramento contínuo da pressão arterial e da função renal, pois pode provocar hipotensão e insuficiência renal aguda com risco de vida. O estudo CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Mortality and Morbidity) mostrou que essa combinação pode conferir um benefício adicional com risco aceitável, mas são necessários mais estudos.<sup>[106]</sup> Em um estudo, a adição de olmesartana (um antagonista do receptor de angiotensina II) para pacientes com insuficiência cardíaca de classe da New York Heart Association [NYHA] II a IV que tinham uma história de hipertensão ou

que haviam sido tratados com medicamentos anti-hipertensivos e estavam em uma terapia com IECA e betabloqueador não melhorou o desfecho clínico e ocasionou piora da função renal.[107] Neste estudo, a análise de subgrupos mostrou que a adição de olmesartana a uma combinação de um IECA e um betabloqueador foi associada a um aumento da incidência do desfecho primário, de óbito por todas as causas e de disfunção renal. Atualmente, o uso rotineiro da combinação dos três inibidores do sistema renina-angiotensina não pode ser recomendado. O comitê de avaliação de risco em farmacovigilância (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) da European Medicines Agency advertiu que a combinação de medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina (por exemplo, IECAs, antagonistas do receptor de angiotensina II) não é recomendada, particularmente em pacientes com problemas renais relacionados ao diabetes. Quando essa combinação for considerada absolutamente necessária, ela deverá ocorrer sob supervisão de um especialista, com monitoramento rigoroso.[108]

Inibidores da renina (por exemplo, alisquireno) também não devem ser combinados com IECAs. Em um estudo de pacientes com insuficiência cardíaca crônica (de classe NYHA II a IV, fração de ejeção de 35% ou menos), a adição de alisquireno ao enalapril em comparação com enalapril isolado causou mais eventos adversos (hipotensão e creatinina elevada) sem nenhum benefício ou diferença de desfecho primário de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca.[109]

Antagonista do receptor de angiotensina II associado a inibidor da neprilisina:

Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) (de classe NYHA II a IV) e fração de ejeção de 40% ou menos, que subsequentemente foi alterada para uma fração de ejeção de 35% ou menos, uma combinação de sacubitril, um inibidor da neprilisina, e valsartana, um antagonista do receptor de angiotensina II, foi superior ao enalapril na redução da mortalidade e da hospitalização por insuficiência cardíaca.[110] A combinação desses medicamentos foi aprovada nos EUA e na Europa para o tratamento de insuficiência cardíaca. Neste estudo, a fração de ejeção foi de  $29 \pm 6.1\%$  no grupo sacubitril/valsartana e  $29.4 \pm 6.3\%$  no grupo do enalapril.[110]

Descobriu-se que o sacubitril/valsartana melhora as atividades físicas e sociais do paciente em comparação com o enalapril.[111]

Recomenda-se sacubitril/valsartana em substituição a um IECA em pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento ideal com um IECA, um betabloqueador e um antagonista do receptor de mineralocorticoide.[1] Eles são recomendados para pacientes que se encaixam no perfil do estudo que mostra os efeitos benéficos desta combinação (ou seja, pacientes de classes NYHA II a IV com FEVE de 35% ou <35%).[110] As diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America recomendam que, em pacientes na classe NYHA II ou III que toleram um IECA ou um antagonista do receptor de angiotensina II, esses medicamentos devem ser substituídos por um antagonista do receptor de angiotensina II associado a um inibidor da neprilisina para reduzir ainda mais a morbidade e a mortalidade.[73] Não é recomendada a administração de um antagonista do receptor de angiotensina II com um inibidor da neprilisina concomitantemente a, ou dentro de 36 horas após a última dose de, um IECA.[73]

O tratamento com sacubitril/valsartana reduz as mortes cardiovasculares ao reduzir tanto o agravamento da insuficiência quanto a morte súbita cardíacas.[112]

Hidralazina e nitratos:

A adição de uma combinação de hidralazina e nitrato é razoável em pacientes com FEVE reduzida que já estão sendo tratados com IECA e betabloqueador para insuficiência cardíaca sintomática e que

apresentam sintomas persistentes,[2] e demonstrou benefício em pacientes negros com insuficiência cardíaca.[113] [114] O uso combinado de hidralazina e dinitrato de isossorbida também pode ser considerado uma opção terapêutica em pacientes intolerantes aos IECAs.[2] Essa combinação pode ser uma alternativa útil em pacientes intolerantes aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e aos antagonistas do receptor de angiotensina II.[2]

A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida pode ser útil para reduzir a morbidade ou a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) sintomática atual ou prévia que não podem receber um IECA ou antagonista do receptor de angiotensina II por conta de intolerância ao medicamento, hipotensão ou insuficiência renal, a menos que contraindicada.[2] As diretrizes do American College of Cardiology Foundation/American Heart Association recomendam a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida para "reduzir a morbidade e mortalidade em pacientes que se autodefinem como afro-americanos com ICFER de classes NYHA III a IV que recebem terapia ideal com IECAs e betabloqueadores, a menos que contraindicada".[2]

Anticoagulantes:

Atualmente, há poucas evidências de estudos em longo prazo para recomendar a terapia antiagregante plaquetária ou a anticoagulação oral para pacientes com insuficiência cardíaca em ritmo sinusal, e agentes antiplaquetários versus controle ou anticoagulação para insuficiência cardíaca em ritmo sinusal.[115]

- Um estudo comparando a varfarina e a aspirina em pacientes com insuficiência cardíaca e ritmo sinusal não demonstrou diferenças significativas nos desfechos combinados de acidente vascular cerebral (AVC), hemorragia intracerebral e morte. A varfarina reduziu os AVCs isquêmicos às custas de um maior risco de sangramento.[116]
- Embora os anticoagulantes orais sejam indicados para determinados grupos de pacientes com insuficiência cardíaca (por exemplo, pacientes com fibrilação atrial), os dados disponíveis não dão suporte ao seu uso rotineiro em pacientes com insuficiência cardíaca que permanecem em ritmo sinusal.[115]

## Digoxina para pacientes com insuficiência cardíaca

A digoxina pode ser benéfica em pacientes com sintomas atuais ou anteriores de insuficiência cardíaca ou FEVE reduzida, especialmente aqueles com fibrilação atrial. Quando usada juntamente com IECAs, betabloqueadores e diuréticos, a digoxina pode reduzir os sintomas, evitar a internação, controlar o ritmo e aumentar a tolerância ao exercício.[117] A digoxina reduz o desfecho composto de mortalidade ou hospitalização em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca crônica com sintomas de classes NYHA III ou IV, FEVE <25% ou índice cardiorádico >55%, e deve ser considerada nesses pacientes.[118]

A digoxina reduz o desfecho composto de mortalidade e hospitalizações, mas não reduz mortalidade por todas as causas.[118] A digoxina deve ser usada com cuidado com monitoramento do nível plasmático. Uma metanálise sugere que o uso de digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca está associado com um risco maior de mortalidade por todas as causas.[119]

Uma revisão sistemática e metanálise de dados de ensaios observacionais e controlados mostrou que a digoxina tem um efeito neutro sobre a mortalidade em estudos randomizados e reduz internações hospitalares.[120]



## Antagonistas da aldosterona na insuficiência cardíaca moderada a grave

Os antagonistas da aldosterona (também conhecidos como antagonistas do receptor mineralocorticoide) diminuem a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca crônica sintomática.

Os antagonistas da aldosterona (espironolactona e eplerenona) são recomendados em pacientes com insuficiência cardíaca de classes NYHA II a IV que têm FEVE de 35% ou menos, exceto se contraindicados.[2] Eles também são recomendados para reduzir a mortalidade e a morbidade após infarto agudo do miocárdio em pacientes com FEVE de 40% ou menos que desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca ou têm história de diabetes mellitus, a menos que contraindicados.[2] [121]

Os antagonistas da aldosterona devem ser iniciados após ajuste da terapia medicamentosa padrão. A espironolactona e a eplerenona podem causar hipercalemia e cuidados devem ser tomados para minimizar o risco. No estudo EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study), a adição de eplerenona ao padrão de cuidados não aumentou o risco de hipercalemia quando o potássio foi regularmente monitorado.[122]

## Ivabradina

A ivabradina é aprovada para uso em pacientes com insuficiência cardíaca sintomáticos apesar da terapia medicamentosa. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido aprovou esse medicamento para pacientes com insuficiência cardíaca de classes NYHA II a IV, frequência sinusal acima de 75 batimentos por minuto (bpm) e fração de ejeção <35%.[123] Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou seu uso para reduzir o risco de hospitalização por piora na insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca crônica sintomática estável, com FEVE ≤35%, em pacientes que estão em ritmo sinusal com uma frequência cardíaca de repouso ≥70 bpm e estão ou em uma dose máxima de betabloqueadores ou apresentam uma contraindicação a betabloqueadores.

Em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a adição de ivabradina à terapia de base padrão não melhorou o desfecho em pacientes com doença arterial coronariana estável sem insuficiência cardíaca clínica (sem evidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, no estudo geral a média da fração de ejeção da população foi de 56.4%). Na análise de subgrupos desse estudo, a ivabradina foi associada a um aumento na incidência do desfecho primário (morte por causa cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal) entre pacientes que apresentaram angina de classe II ou mais da Canadian Cardiovascular Society, mas não entre os pacientes sem angina ou aqueles que apresentaram angina de classe I. A ivabradina foi associada a um aumento nas incidências de bradicardia, prolongamento do intervalo QT e fibrilação atrial.[121]

## Antagonistas da vasopressina

O uso de antagonistas da vasopressina, como a tolvaptana, pode ser considerado para pacientes sintomáticos ou com hiponatremia grave (<130 mmol/L) e congestão persistente apesar da terapia padrão para corrigir a hiponatremia e os sintomas relacionados.[2] [124]

## Transplante cardíaco e dispositivos médicos

O transplante cardíaco é atualmente a única abordagem cirúrgica estabelecida, mas está disponível para menos de 2500 pacientes nos EUA a cada ano.[125] [126] [127] As indicações atuais para transplante cardíaco concentram-se na identificação dos pacientes com comprometimento funcional

grave, dependência de agentes inotrópicos intravenosos, arritmias ventriculares recorrentes com risco de vida ou angina refratária a todos os tratamentos atualmente disponíveis.[2] [126] [127] [128]

Tem sido demonstrado que os desfibriladores implantáveis diminuem a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, isquêmica ou não. O estudo SCD-Heft recrutou pacientes com disfunção ventricular esquerda e sem história anterior de síncope ou taquicardia ventricular sustentada, e incluiu pacientes com um infarto agudo do miocárdio anterior e sem doença arterial coronariana anterior. Em 5 anos, o uso de desfibriladores implantáveis levou a uma redução de 23% no risco relativo de mortalidade.[129]

Estimou-se que de um quarto a um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca apresenta bloqueio de ramo esquerdo: ou seja, manifestam duração do QRS maior que 120 ms.[130] Pacientes com insuficiência cardíaca que apresentam bloqueio de ramo esquerdo, conhecido como assincronia ventricular, têm um prognóstico mais desfavorável que aqueles sem bloqueio de ramo esquerdo.[2] Estudos demonstraram que, nesses pacientes, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) diminui a hospitalização e, quando combinada com um desfibrilador implantável, reduz significativamente a mortalidade.[131] [132] [133] [134] [135] [136] Em pacientes com atraso de condução e disfunção ventricular esquerda, os marca-passos biventriculares demonstraram melhorar a tolerância ao exercício e a qualidade de vida, ao mesmo tempo em que reduziram a morbidade e a mortalidade.[131] [132] [133] [134] [136] [137] [138] [139] O estudo CARE-HF randomizou pacientes com QRS alargado, FEVE de 35% ou menos e sintomas moderados ou graves persistentes de insuficiência cardíaca, apesar da terapia farmacológica, para a implantação ou não de um dispositivo de TRC.[140] O estudo principal observou benefícios substanciais na morbidade e na mortalidade, que persistiram ou aumentaram com um acompanhamento mais longo.[141] [142] [143] [144] [145] [146] [147] [148] [149] [150] [151] Houve redução da mortalidade em decorrência do menor número de mortes por insuficiência cardíaca e da redução da incidência de morte súbita.[141]

A FDA aprovou o uso de dispositivos de TRC para pacientes com insuficiência cardíaca de classe NYHA II, uma FEVE <30%, bloqueio de ramo esquerdo e QRS >130 ms. Os dados de longo prazo do estudo REVERSE sugerem que as melhoras na função ventricular esquerda e no remodelamento podem ser mantidos por mais de 5 anos.[152] [153]

De acordo com as diretrizes da American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, as recomendações para o uso de dispositivos de TRC na insuficiência cardíaca são as seguintes.[2]

1. A TRC é indicada em pacientes que têm FEVE de 35% ou menos; ritmo sinusal; bloqueio de ramo esquerdo (BRE) com duração de QRS de 150 ms ou maior; sintomas das classes II, III ou ambulatoriais da classe NYHA IV sob terapia medicamentosa orientada por diretrizes.
2. A TRC pode ser útil em pacientes que têm FEVE de 35% ou menos; ritmo sinusal; sem BRE com duração de QRS de 150 ms ou maior; sintomas de classe NYHA III ou ambulatoriais de classe IV em terapia medicamentosa orientada por diretrizes.
3. A TRC pode ser útil em pacientes que têm FEVE de 35% ou menos; ritmo sinusal; BRE com duração de QRS de 120 a 149 ms; sintomas das classes NYHA II, III ou ambulatoriais de classe IV em terapia medicamentosa orientada por diretrizes.
4. A TRC pode ser útil em pacientes com fibrilação atrial e FEVE de 35% ou menos em terapia medicamentosa orientada por diretrizes se (a) o paciente requer estimulação ou não atende aos critérios da TRC; e (b) se uma ablação nodal atrioventricular ou o controle farmacológico da frequência cardíaca forem permitir quase 100% de estimulação ventricular com a TRC.

5. A TRC pode ser útil para pacientes em terapia medicamentosa orientada por diretrizes que têm FEVE de 35% ou menos e forem submetidos a implante de dispositivo com necessidade prevista de estimulação ventricular significativa (>40%).

A diretriz da American Heart Association descreve a indicação e as evidências por trás do dispositivo mecânico para assistência circulatória em pacientes com insuficiência cardíaca.<sup>[154]</sup> A assistência circulatória mecânica, que inclui dispositivos de assistência ventricular, é benéfica em pacientes com insuficiência cardíaca de estágio terminal D cuidadosamente selecionados, para os quais se preveem tratamento definitivo (por exemplo, transplante cardíaco) ou recuperação cardíaca.<sup>[2]</sup>

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )	
<b>tolerância a IECAs</b>	
1a	IECA ou sacubitril/valsartana
mais	mudanças de estilo de vida
mais	betabloqueador
adjunto	diuréticos
adjunto	antagonistas da aldosterona
adjunto	hidralazina + dinitrato de isossorbida
adjunto	digoxina
adjunto	ivabradina
adjunto	antagonistas da vasopressina
<b>intolerância a IECAs</b>	
1a	betabloqueador + antagonista do receptor de angiotensina II
mais	mudanças de estilo de vida
adjunto	diuréticos
adjunto	antagonistas da aldosterona
adjunto	hidralazina + dinitrato de isossorbida
adjunto	digoxina
adjunto	ivabradina
adjunto	antagonistas da vasopressina
2a	hidralazina + dinitrato de isossorbida
mais	betabloqueador

**Agudo****( resumo )**

mais	mudanças de estilo de vida
adjunto	diuréticos
adjunto	antagonistas da aldosterona
adjunto	digoxina
adjunto	ivabradina
adjunto	antagonistas da vasopressina

**Em curso****( resumo )****refratário ao tratamento  
medicamentoso ideal**

■ FEVE <35%: sem bloqueio de ramo esquerdo	1a	cardioversor-desfibrilador implantável (CDI)
	2a	transplante cardíaco
■ FEVE <30%: bloqueio de ramo esquerdo	1a	terapia de ressincronização cardíaca (TRC) com marca-passo biventricular
	2a	transplante cardíaco

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### tolerância a IECAs

##### 1a IECA ou sacubitril/valsartana

##### Opções primárias

» **captopril**: 6.25 a 50 mg por via oral três vezes ao dia

**OU**

» **enalapril**: 2.5 a 20 mg por via oral duas vezes ao dia

**OU**

» **fosinopril**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **lisinopril**: 2.5 a 40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **perindopril**: 2-16 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **quinapril**: 5-20 mg por via oral duas vezes ao dia

**OU**

» **ramipril**: 1.25 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **trandolapril**: 1-4 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **sacubitril/valsartana**: pacientes virgens de tratamento: 24 mg (sacubitril)/26 mg

## Agudo

(valsartana) por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 97 mg (sacubitril)/103 mg (valsartana); pacientes com tratamento prévio: 49 mg (sacubitril)/51 mg (valsartana) por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 97 mg (sacubitril)/103 mg (valsartana). Pacientes que não tomam um IECA ou um antagonista do receptor de angiotensina II devem ser iniciados com uma dose mais baixa. Pacientes que estavam sendo tratados com um IECA ou um antagonista do receptor de angiotensina II devem ser iniciados com uma dose mais alta. Aguardar 36 horas entre a interrupção de um inibidor da ECA e o início deste medicamento.

- » Demonstrou-se que os IECAs diminuem a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca[2] [5] [94] e devem ser administrados a todos os pacientes com disfunção ventricular esquerda, sintomáticos ou não, a menos que haja contraindicação ou intolerância prévia à terapia.
- » Os IECAs devem ser usados com cuidado em pacientes em choque cardiogênico com débito urinário marginal ou hipercalcemia.
- » Se os pacientes apresentarem reação de hipersensibilidade, com angioedema, os IECAs não deverão ser reintroduzidos.
- » Entretanto, na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (de classe New York Heart Association [NYHA] II a IV e fração de ejeção de 35% ou menos), uma combinação de sacubitril, um inibidor da neprilisina, e valsartana, um antagonista do receptor de angiotensina II, é superior ao enalapril na redução da mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca.[110] Essa combinação de medicamentos foi aprovada nos EUA e na Europa para o tratamento de insuficiência cardíaca. As diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America recomendam que, em pacientes cronicamente nas classes NYHA II ou III que toleram um IECA ou um antagonista do receptor de angiotensina II, esses medicamentos devem ser substituídos por um antagonista do receptor de angiotensina II associado a um inibidor da neprilisina para reduzir ainda mais a morbidade e a mortalidade.[73] A administração de um antagonista do receptor de angiotensina II com

## Agudo

mais

inibidor da neprilisina concomitantemente a, ou dentro de 36 horas após a última dose de, um IECA não é recomendada.[73]

### mudanças de estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

- » restrição de sódio
- e-
- » restrição de líquidos
- e-
- » monitoramento do peso
- e-
- » monitoramento contínuo da saúde
- e-
- » exercícios

» A ingestão alimentar de sódio é um fator facilmente modificável que complementa a terapia farmacológica para insuficiência cardíaca. Para insuficiência cardíaca em estágios A e B (estágio A: em alto risco de insuficiência cardíaca, mas sem cardiopatia estrutural nem sintomas de insuficiência cardíaca; estágio B: cardiopatia estrutural, mas sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca), a recomendação é limitar a ingestão de sódio para 1.5 g/dia. Para insuficiência cardíaca de estágios C e D (estágio C: cardiopatia estrutural com sintomas prévios ou atuais de insuficiência cardíaca; estágio D: insuficiência cardíaca refratária que exige intervenções especializadas), a recomendação é limitar a ingestão de sódio pelo menos a 3 g/dia.[2]

» A restrição de líquidos é usada principalmente como uma medida complementar em hospital nos casos de exacerbação aguda. Além disso, a restrição de líquidos pode ser justificada em casos de hiponatremia grave. Entretanto, seria importante aconselhar o paciente a manter um equilíbrio ingestão/excreção diário em casa. Os pacientes são aconselhados a monitorar o peso diariamente e entrar em contato imediatamente com o profissional de saúde se houver uma alteração especificada no peso.

» Os pacientes com insuficiência cardíaca necessitam de monitoramento contínuo e estrito da saúde. Uma variedade de programas demonstrou diminuir a morbidade e a reinternação hospitalar nesse contexto, incluindo serviços de enfermagem em domicílio, aconselhamento/triagem por telefone, serviços



## Agudo

de telemedicina e cuidados baseados em clínicas especializadas em insuficiência cardíaca.[155]

» Os exercícios também se mostraram benéficos.[91] [92] [93]

**mais**

### **betabloqueador**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **carvedilol**: 3.125 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/dia (peso corporal ≤85 kg) ou 100 mg/dia (peso corporal >85 kg)

#### **Opções secundárias**

» **metoprolol**: 12.5 a 200 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

» **bisoprolol**: 1.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

**OU**

» **nebivolol**: 1.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

» Todos os pacientes com insuficiência cardíaca crônica recebem um betabloqueador quando estiverem utilizando um IECA, a menos que haja uma contraindicação baseada em bradicardia, doença reativa das vias aéreas ou insuficiência cardíaca de baixo débito ou instável.[2] [5] [94]

» O carvedilol parece superior ao metoprolol,[156] apesar de não haver evidência de superioridade em relação a outros betabloqueadores. No estudo SENIORS, o nebivolol, um betabloqueador cardioseletivo com propriedades vasodilatadoras mediadas pelo óxido nítrico, demonstrou ser um tratamento eficaz e bem tolerado para a insuficiência cardíaca em pacientes com 70 anos ou mais de idade.[157] Os dados sugerem que o início com doses moderadas de nebivolol não está associado aos efeitos hemodinâmicos adversos geralmente observados com outros betabloqueadores em pacientes com

**Agudo**

insuficiência cardíaca; portanto, um período de titulação longo pode não ser necessário com o nebivolol.[158]

» Foi demonstrado que os betabloqueadores diminuem a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca.[2] [5] [94] Eles são introduzidos em doses baixas e ajustados até que seja alcançada a posologia-alvo.[2] [95] [96] [97] [98] Uma metanálise descobriu que, independentemente da frequência cardíaca pré-tratamento, os betabloqueadores reduziram a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida em ritmo sinusal.[99]

**adjunto****diuréticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **furosemida**: 20-80 mg/dose por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 20-40 mg/dose a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

**OU**

» **bumetanida**: 0.5 a 1 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

**OU**

» **torasemida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

**OU**

» **clorotiazida**: 250-500 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

**OU**

» **hidroclorotiazida**: 25 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia, aumentar a dose de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

**OU**

» **indapamida**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia

## Agudo

OU

» **metolazona**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia

### Opções secundárias

» **amilorida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **triantereno**: 50-100 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

» Os diuréticos devem ser considerados em pacientes com sinais ou história prévia de retenção de líquidos.[2] Eles devem ser geralmente combinados com um IECA e um betabloqueador. Todos os pacientes com sintomas e sinais de congestão devem receber diuréticos, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

» Os diuréticos de alça usados para o tratamento da insuficiência cardíaca e da congestão incluem furosemida, bumetanida e torasemida. O agente mais comumente usado parece ser a furosemida, mas alguns pacientes podem responder mais favoravelmente a outro diurético de alça. Em casos resistentes, diuréticos de alça devem ser combinados com um diurético tiazídico (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida) ou diurético semelhante à tiazida (por exemplo, metolazona, indapamida). O monitoramento cuidadoso da função renal e dos eletrólitos é essencial nesses pacientes.

» Deve ser usada a dose de diurético mínima suficiente para aliviar a congestão, manter o paciente assintomático e manter o peso seco. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva estável, os diuréticos de alça são os agentes preferidos. Em pacientes com hipertensão e retenção de líquido apenas leve, um diurético tiazídico pode ser considerado.

» Os diuréticos produzem benefícios sintomáticos mais rapidamente que qualquer outro medicamento para insuficiência cardíaca. Eles podem aliviar os edemas pulmonar e periférico no prazo de horas ou dias. Poucos pacientes com insuficiência cardíaca e retenção de líquido podem manter o equilíbrio do sódio sem o uso de medicamentos diuréticos.[159]

## Agudo

» Isoladamente, os diuréticos não são capazes de manter a estabilidade clínica de pacientes com insuficiência cardíaca por longos períodos de tempo,[159] mas o risco de descompensação clínica pode ser reduzido quando eles são combinados com um IECA e um betabloqueador.[160] Diuréticos devem ser usados apenas em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA; ou um antagonista do receptor de angiotensina II), um betabloqueador e um antagonista da aldosterona em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida.

» Nos estudos em médio prazo, demonstrou-se que os diuréticos melhoram a função cardíaca, os sintomas e a tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca.[159] [161] Não há estudos em longo prazo sobre a terapia diurética na insuficiência cardíaca; portanto, os seus efeitos sobre a morbidade e a mortalidade são desconhecidos.

» A amilorida e o triantereno (diuréticos poupadores de potássio) devem ser usados com cuidado juntamente com os antagonistas da aldosterona, por causa do aumento do risco de evolução para hipercalemia. Recomenda-se o monitoramento estrito dos níveis de potássio sérico nesta situação.

### adjunto antagonistas da aldosterona

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **espironolactona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

#### OU

» **eplerenona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os antagonistas da aldosterona, também conhecidos como antagonistas do receptor mineralocorticoide (por exemplo, espironolactona e eplerenona), diminuem a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca crônica sintomática.

» Os antagonistas da aldosterona são recomendados em pacientes com insuficiência cardíaca de classes New York Heart Association [NYHA] II a IV que têm fração de ejeção (FEVE) de 35% ou menos, exceto se contraindicados.[2] Eles também são recomendados para reduzir

## Agudo

a mortalidade e a morbidade após infarto agudo do miocárdio em pacientes com FEVE de 40% ou menos que desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca ou têm história de diabetes mellitus, a menos que contraindicados.

» Os antagonistas da aldosterona devem ser iniciados após ajuste da terapia medicamentosa padrão. A espironolactona e a eplerenona podem causar hipercalemia e cuidados devem ser tomados para minimizar o risco.

» Esses agentes devem ser usados com cuidado em pacientes com disfunção renal e hipercalemia. Eles não devem ser introduzidos em pacientes com creatinina sérica acima de 221 micromoles/L (>2.5 mg/dL) ou potássio sérico acima de 5.0 milimoles/L (>5.0 mEq/dL) e devem ser usados com cuidado em pacientes com creatinina sérica abaixo de 221 micromoles/L (<2.5 mg/dL) associada a potássio sérico acima de 5.0 milimoles/L (>5.0 mEq/dL). Os pacientes devem interromper a reposição de potássio.

» A adesão ao monitoramento intensivo da função renal e dos níveis de potássio demonstrou prevenir a hipercalemia, o que provavelmente ocorreria com a terapia com eplerenona, assim como com a terapia com espironolactona.

» A amilorida e o triantereno (diuréticos poupadores de potássio) devem ser usados com cuidado juntamente com os antagonistas da aldosterona, por causa do aumento do risco de evolução para hipercalemia. Recomenda-se o monitoramento estrito dos níveis de potássio sérico nesta situação.

### adjunto **hidralazina + dinitrato de isossorbida**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **dinitrato de isossorbida**: 20-40 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia

**-e-**

» **hidralazina**: 10-100 mg por via oral três vezes ao dia

#### OU

» **dinitrato de isossorbida/hidralazina**: 20 mg (dinitrato de isossorbida)/37.5 mg (hidralazina) por via oral três vezes ao dia, máximo de 40 mg (dinitrato de

## Agudo

isossorbida)/75 mg (hidralazina) três vezes ao dia.

» A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida pode ser útil para reduzir a morbidade ou a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) sintomática atual ou prévia que não podem receber um IECA ou antagonista do receptor de angiotensina II por conta de intolerância ao medicamento, hipotensão ou insuficiência renal, a menos que contraindicada.[2] As diretrizes do American College of Cardiology Foundation/American Heart Association recomendam a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida para "reduzir a morbidade e mortalidade em pacientes que se autodefinem como afro-americanos com ICFER de classes NYHA III a IV que recebem terapia ideal com IECAs e betabloqueadores, a menos que contraindicada".[2]

» A terapia com nitrato pode diminuir os sintomas de dispneia noturna e durante o exercício e pode melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com limitações persistentes apesar da otimização de outras terapias.[162] [163]

» O desenvolvimento da tolerância ao nitrato parece ser minimizado pela prescrição de um intervalo sem nitrato de, no mínimo, 10 horas.[2] O uso do carvedilol demonstrou impedir a tolerância ao nitrato em pacientes com ICC.[164] [165]

» A hidralazina pode interferir nos mecanismos bioquímicos e moleculares responsáveis pelo desenvolvimento da tolerância ao nitrato.[166] [167]

» Uma pílula combinada contendo 37.5 mg de hidralazina e 20 mg de dinitrato de isossorbida está disponível, aprovada especificamente para pacientes autoidentificados como negros com ICC.

### adjunto **digoxina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **digoxina**: 0.125 a 0.5 mg por via oral uma vez ao dia

## Agudo

- » A digoxina pode ser benéfica em pacientes com FEVE reduzida, especialmente aqueles com fibrilação atrial.
- » Quando usada juntamente com IECAs, betabloqueadores e diuréticos, a digoxina pode reduzir os sintomas, evitar a internação, controlar o ritmo e aumentar a tolerância ao exercício.
- » A digoxina reduz o desfecho composto de mortalidade ou hospitalização em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca crônica com sintomas de classes New York Heart Association [NYHA] III ou IV, FEVE <25% ou índice cardiotorácico >55%, e deve ser considerada nesses pacientes.[\[118\]](#)
- » A digoxina reduz o desfecho composto de mortalidade e hospitalizações, mas não reduz mortalidade por todas as causas.[\[118\]](#) A digoxina deve ser usada com cuidado, com monitoramento de nível plasmático; uma metanálise sugere que o uso de digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca está associado a um risco maior de mortalidade por todas as causas.[\[119\]](#)
- » A evidente toxicidade dos digitálicos é comumente associada a níveis de digoxina sérica >2.6 nanomoles/L (2 nanogramas/mL). Entretanto, a toxicidade pode ocorrer com níveis mais baixos, especialmente se houver também hipocalcemia, hipomagnesemia ou hipotireoidismo.[\[168\]](#) [\[169\]](#)
- » Doses baixas (0.125 mg/dia ou em dias alternados) devem ser usadas inicialmente se o paciente tiver mais de 70 anos de idade, apresentar insuficiência renal ou pouca massa corporal magra.[\[170\]](#)
- » Doses mais altas (por exemplo, 0.375 a 0.5 mg/dia) são raramente usadas ou necessárias.
- » Não há motivos para usar doses de ataque de digoxina para iniciar a terapia.

### adjunto

#### ivabradina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

- » **ivabradina**: 5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, pode-se aumentar para 7.5 mg duas vezes ao dia após 2 semanas se necessário; ajustar a dose de acordo com a frequência cardíaca



## Agudo

» A ivabradina pode ser uma opção para pacientes com insuficiência cardíaca de classes New York Heart Association [NYHA] II, III ou IV com frequência sinusal >75 bpm e uma fração de ejeção <35% e que permanecem sintomáticos apesar de terapia ideal. Ela também pode ser usada em pacientes que não podem tomar betabloqueadores.

» O seu uso deve ser iniciado por um cardiologista e somente após um período de estabilização de 4 semanas em terapia padrão otimizada.[123]

» Em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a adição de ivabradina à terapia de base padrão não melhorou o desfecho em pacientes com doença arterial coronariana estável sem insuficiência cardíaca clínica (sem evidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, no estudo geral a média da fração de ejeção da população foi de 56.4%). Na análise de subgrupos desse estudo, a ivabradina foi associada a um aumento na incidência do desfecho primário (morte por causa cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal) entre pacientes que apresentaram angina de classe II ou mais da Canadian Cardiovascular Society, mas não entre os pacientes sem angina ou aqueles que apresentaram angina de classe I. A ivabradina foi associada a um aumento nas incidências de bradicardia, prolongamento do intervalo QT e fibrilação atrial.[121]

### adjunto antagonistas da vasopressina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **tolvaptana**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 60 mg/dia por até 30 dias

» Considerados para pacientes com hiponatremia sintomática ou grave (<130 mmol/L) e congestão persistente apesar da terapia padrão para corrigir a hiponatremia e os sintomas relacionados.[2] [124]

## intolerância a IECAs

### 1a betabloqueador + antagonista do receptor de angiotensina II

#### Opções primárias

## Agudo

» **carvedilol**: 3.125 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/dia (peso corporal ≤85 kg) ou 100 mg/dia (peso corporal >85 kg)

--E--

» **candesartana**: 4-32 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **losartana**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **valsartana**: 40-160 mg por via oral duas vezes ao dia

### Opções secundárias

» **metoprolol**: 12.5 a 200 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

-ou-

» **bisoprolol**: 1.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

-ou-

» **nebivolol**: 1.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

--E--

» **candesartana**: 4-32 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **losartana**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **valsartana**: 40-160 mg por via oral duas vezes ao dia

» Todos os pacientes com insuficiência cardíaca crônica recebem um betabloqueador, a menos que haja uma contraindicação baseada em bradicardia, doença reativa das vias aéreas ou insuficiência cardíaca de baixo débito ou instável.[2] [5] [94]

» O carvedilol parece superior ao metoprolol,[156] apesar de não haver evidência de superioridade em relação a outros betabloqueadores. No estudo SENIORS, o nebivolol, um betabloqueador cardiosseletivo com propriedades vasodilatadoras mediadas pelo óxido nítrico, demonstrou ser um tratamento eficaz e bem tolerado para a insuficiência cardíaca em pacientes com 70 anos ou mais de idade.[157] Os dados sugerem que o início com doses moderadas de nebivolol não está associado aos efeitos hemodinâmicos

## Agudo

adversos geralmente observados com outros betabloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca; portanto, um período de titulação longo pode não ser necessário com o nebivolol.[158]

» Os antagonistas do receptor de angiotensina II devem ser adicionados em vez de IECAs a todos os pacientes que são intolerantes aos IECAs em virtude de tosse ou angioedema.[2] A valsartana e a candesartana demonstraram benefícios ao reduzirem as internações e a mortalidade.[102]

» Os antagonistas do receptor de angiotensina II provavelmente produzirão hipotensão, agravamento da função renal e hipercalcemia da mesma forma que os IECAs. Apesar de o angioedema ser bem menos frequente, há casos de pacientes que desenvolveram angioedema tanto com IECAs quanto, posteriormente, com os antagonistas do receptor de angiotensina II.

mais

### **mudanças de estilo de vida**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

- » restrição de sódio
- e-
- » restrição de líquidos
- e-
- » monitoramento do peso
- e-
- » monitoramento contínuo da saúde
- e-
- » exercícios

» A ingestão alimentar de sódio é um fator facilmente modificável que complementa a terapia farmacológica para insuficiência cardíaca. Portanto, o paciente e a família são aconselhados a seguir uma ingestão alimentar diária de 2 a 3 g de sódio. A restrição adicional para 1 a 2 g/dia pode ser necessária em pacientes com sintomas avançados refratários à terapia.

» A restrição de líquidos é usada principalmente como uma medida complementar em hospital nos casos de exacerbação aguda. Além disso, a restrição de líquidos pode ser justificada em casos de hiponatremia grave. Entretanto, seria importante aconselhar o paciente a manter um equilíbrio ingestão/excreção diário em casa. Os pacientes são aconselhados a monitorar o peso

## Agudo

diariamente e entrar em contato imediatamente com o profissional de saúde se houver uma alteração especificada no peso.

» Os pacientes com insuficiência cardíaca necessitam de monitoramento contínuo e estrito da saúde. Uma variedade de programas demonstrou diminuir a morbidade e a reinternação hospitalar nesse contexto, incluindo serviços de enfermagem em domicílio, aconselhamento/triagem por telefone, serviços de telemedicina e cuidados baseados em clínicas especializadas em insuficiência cardíaca.

» Os exercícios também se mostraram benéficos.<sup>[91] [92] [93]</sup>

### adjunto **diuréticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **furosemida**: 20-80 mg/dose por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 20-40 mg/dose a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

**OU**

» **bumetanida**: 0.5 a 1 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

**OU**

» **torasemida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

**OU**

» **clorotiazida**: 250-500 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

**OU**

» **hidroclorotiazida**: 25 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia, aumentar a dose de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

**OU**

**Agudo**

» **indapamida**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **metolazona**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia

**Opções secundárias**

» **amilorida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **triantereno**: 50-100 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

» Os diuréticos devem ser considerados em pacientes com sinais ou história prévia de retenção de líquidos.[2] Eles devem ser geralmente combinados com um IECA e um betabloqueador. Todos os pacientes com sintomas e sinais de congestão devem receber diuréticos, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

» Os diuréticos de alça usados para tratamento da insuficiência cardíaca e da congestão incluem furosemida, bumetanida e torasemida. O agente mais comumente usado parece ser a furosemida, mas alguns pacientes podem responder mais favoravelmente a outros diuréticos de alça. Em casos resistentes, os diuréticos de alça devem ser combinados com um diurético tiazídico (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida) ou diurético semelhante à tiazida (por exemplo, metolazona, indapamida). O monitoramento cuidadoso da função renal e dos eletrólitos é essencial nesses pacientes.

» Deve ser usada a dose de diurético mínima suficiente para aliviar a congestão, manter o paciente assintomático e manter o peso seco. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva estável, os diuréticos de alça são os agentes preferidos. Em pacientes com hipertensão e retenção de líquido apenas leve, um diurético tiazídico pode ser considerado.

» Os diuréticos produzem benefícios sintomáticos mais rapidamente que qualquer outro medicamento para insuficiência cardíaca. Eles podem aliviar os edemas pulmonar e periférico no prazo de horas ou dias. Poucos

## Agudo

pacientes com insuficiência cardíaca e retenção de líquido podem manter o equilíbrio do sódio sem o uso de medicamentos diuréticos.[159]

» Isoladamente, os diuréticos não são capazes de manter a estabilidade clínica de pacientes com insuficiência cardíaca por longos períodos de tempo,[159] mas o risco de descompensação clínica pode ser reduzido quando eles são combinados com um IECA e um betabloqueador.[160] Os diuréticos devem ser usados apenas em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) (ou um antagonista do receptor de angiotensina II), um betabloqueador e um antagonista da aldosterona em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida.

» Nos estudos em médio prazo, demonstrou-se que os diuréticos melhoram a função cardíaca, os sintomas e a tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca.[159] [161]

» Não há estudos em longo prazo sobre a terapia com diuréticos na insuficiência cardíaca; portanto, os seus efeitos sobre a morbidade e a mortalidade são desconhecidos.

» A amilorida e o triantereno (diuréticos poupadores de potássio) devem ser usados com cuidado juntamente com os antagonistas da aldosterona, por causa do aumento do risco de evolução para hipercalemia. Recomenda-se o monitoramento estrito dos níveis de potássio sérico nesta situação.

### adjunto antagonistas da aldosterona

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **espironolactona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

#### OU

» **eplerenona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os antagonistas da aldosterona, também conhecidos como antagonistas do receptor mineralocorticoide (por exemplo, espironolactona e eplerenona), diminuem a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca crônica sintomática.

## Agudo

» Os antagonistas da aldosterona são recomendados em pacientes com insuficiência cardíaca de classes New York Heart Association [NYHA] II a IV que têm fração de ejeção (FEVE) de 35% ou menos, exceto se contraindicados.<sup>[2]</sup> Eles também são recomendados para reduzir a mortalidade e a morbidade após infarto agudo do miocárdio em pacientes com FEVE de 40% ou menos que desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca ou têm história de diabetes mellitus, a menos que contraindicados.<sup>[2]</sup>

» Os antagonistas da aldosterona devem ser iniciados após ajuste da terapia medicamentosa padrão. A espironolactona e a eplerenona podem causar hipercalemia e cuidados devem ser tomados para minimizar o risco.

» Esses agentes devem ser usados com cuidado em pacientes com disfunção renal e hipercalemia. Eles não devem ser introduzidos em pacientes com creatinina sérica acima de 221 micromoles/L (>2.5 mg/dL) ou potássio sérico acima de 5.0 milimoles/L (>5.0 mEq/dL) e devem ser usados com cuidado em pacientes com creatinina sérica abaixo de 221 micromoles/L (<2.5 mg/dL) associada a potássio sérico acima de 5.0 milimoles/L (>5.0 mEq/dL). Os pacientes devem interromper a reposição de potássio.

» A adesão ao monitoramento intensivo da função renal e dos níveis de potássio demonstrou prevenir a hipercalemia, o que provavelmente ocorreria com a terapia com eplerenona, assim como com a terapia com espironolactona.

» A amilorida e o triantereno (diuréticos poupadores de potássio) devem ser usados com cuidado juntamente com os antagonistas da aldosterona, por causa do aumento do risco de evolução para hipercalemia. Recomenda-se o monitoramento estrito dos níveis de potássio sérico nesta situação.

### adjunto **hidralazina + dinitrato de isossorbida**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

- » **dinitrato de isossorbida**: 20-40 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia
- e-
- » **hidralazina**: 10-100 mg por via oral três vezes ao dia



## Agudo

OU

» **dinitrato de isossorbida/hidralazina:**  
20 mg (dinitrato de isossorbida)/37.5 mg (hidralazina) por via oral três vezes ao dia, máximo de 40 mg (dinitrato de isossorbida)/75 mg (hidralazina) três vezes ao dia.

» O uso combinado de hidralazina e dinitrato de isossorbida também pode ser considerado uma opção terapêutica em pacientes intolerantes aos IECAs e aos antagonistas do receptor de angiotensina II.[171] [172] A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida pode ser útil para reduzir a morbidade ou a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) sintomática atual ou prévia que não podem receber um IECA ou antagonista do receptor de angiotensina II por conta de intolerância ao medicamento, hipotensão ou insuficiência renal, a menos que contraindicada.[2] As diretrizes do American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association recomendam a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida para "reduzir a morbidade e mortalidade em pacientes que se autodefinem como afro-americanos com ICFER de classes NYHA III a IV que recebem terapia ideal com IECAs e betabloqueadores, a menos que contraindicada".[2]

» A terapia com nitrato pode diminuir os sintomas de dispneia noturna e durante o exercício e pode melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com limitações persistentes apesar da otimização de outras terapias.[162] [163]

» O desenvolvimento da tolerância ao nitrato parece ser minimizado pela prescrição de um intervalo sem nitrato de, no mínimo, 10 horas.[2] O uso do carvedilol demonstrou impedir a tolerância ao nitrato em pacientes com ICC.[164] [165]

» A hidralazina pode interferir nos mecanismos bioquímicos e moleculares responsáveis pelo desenvolvimento da tolerância ao nitrato.[166] [167]

» Uma pílula combinada contendo 37.5 mg de hidralazina e 20 mg de dinitrato de isossorbida está disponível, aprovada especificamente para pacientes autoidentificados como negros com ICC.

## Agudo

### adjunto digoxina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **digoxina:** 0.125 a 0.5 mg por via oral uma vez ao dia

» A digoxina pode ser benéfica em pacientes com FEVE reduzida, especialmente aqueles com fibrilação atrial.

» Quando usada juntamente com IECAs, betabloqueadores e diuréticos, a digoxina pode reduzir os sintomas, evitar a internação, controlar o ritmo e aumentar a tolerância ao exercício.

» A digoxina reduz o desfecho composto de mortalidade ou hospitalização em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca crônica com sintomas de classes New York Heart Association [NYHA] III ou IV, FEVE <25% ou índice cardiotorácico >55%, e deve ser considerada nesses pacientes.[118]

» A digoxina reduz o desfecho composto de mortalidade e hospitalizações, mas não reduz mortalidade por todas as causas.[118] A digoxina deve ser usada com cuidado com monitoramento do nível plasmático. Uma metanálise sugere que o uso de digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca está associado com um risco maior de mortalidade por todas as causas.[119]

» A evidente toxicidade dos digitálicos é comumente associada a níveis de digoxina sérica >2.6 nanomoles/L (2 nanogramas/mL). Entretanto, a toxicidade pode ocorrer com níveis mais baixos, especialmente se houver também hipocalcemia, hipomagnesemia ou hipotireoidismo.[168] [169]

» Doses baixas (0.125 mg/dia ou em dias alternados) devem ser usadas inicialmente se o paciente tiver mais de 70 anos de idade, apresentar insuficiência renal ou pouca massa corporal magra.[170]

» Doses mais altas (por exemplo, 0.375 a 0.5 mg/dia) são raramente usadas ou necessárias.

» Não há motivos para usar doses de ataque de digoxina para iniciar a terapia.

### adjunto ivabradina

## Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **ivabradina**: 5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, pode-se aumentar para 7.5 mg duas vezes ao dia após 2 semanas se necessário; ajustar a dose de acordo com a frequência cardíaca

» A ivabradina pode ser uma opção para pacientes com insuficiência cardíaca de classes New York Heart Association [NYHA] II, III ou IV com frequência sinusal >75 bpm e uma fração de ejeção <35% e que permanecem sintomáticos apesar de terapia ideal. Ela também pode ser usada em pacientes que não podem tomar betabloqueadores.

» O seu uso deve ser iniciado por um cardiologista e somente após um período de estabilização de 4 semanas em terapia padrão otimizada.[123]

» Em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a adição de ivabradina à terapia de base padrão não melhorou o desfecho em pacientes com doença arterial coronariana estável sem insuficiência cardíaca clínica (sem evidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, no estudo geral a média da fração de ejeção da população foi de 56.4%). Na análise de subgrupos desse estudo, a ivabradina foi associada a um aumento na incidência do desfecho primário (morte por causa cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal) entre pacientes que apresentaram angina de classe II ou mais da Canadian Cardiovascular Society, mas não entre os pacientes sem angina ou aqueles que apresentaram angina de classe I. A ivabradina foi associada a um aumento nas incidências de bradicardia, prolongamento do intervalo QT e fibrilação atrial.[121]

### adjunto **antagonistas da vasopressina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **tolvaptana**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 60 mg/dia por até 30 dias

» Considerados para pacientes com hiponatremia sintomática ou grave (<130

## Agudo

2a

mmol/L) e congestão persistente apesar da terapia padrão para corrigir a hiponatremia e os sintomas relacionados.[2] [124]

### hidralazina + dinitrato de isossorbida

#### Opções primárias

- » dinitrato de isossorbida: 20-40 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia
- e-
- » hidralazina: 10-100 mg por via oral três vezes ao dia

#### OU

- » dinitrato de isossorbida/hidralazina: 20 mg (dinitrato de isossorbida)/37.5 mg (hidralazina) por via oral três vezes ao dia, máximo de 40 mg (dinitrato de isossorbida)/75 mg (hidralazina) três vezes ao dia.

» O uso combinado de hidralazina e dinitrato de isossorbida também pode ser considerado uma opção terapêutica em pacientes intolerantes aos IECAs e aos antagonistas do receptor de angiotensina II.[171] [172] A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida pode ser útil para reduzir a morbidade ou a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) sintomática atual ou prévia que não podem receber um IECA ou antagonista do receptor de angiotensina II por conta de intolerância ao medicamento, hipotensão ou insuficiência renal, a menos que contraindicada.[2] As diretrizes do American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association recomendam a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida para "reduzir a morbidade e mortalidade em pacientes que se autodefinem como afro-americanos com ICFER de classes NYHA III a IV que recebem terapia ideal com IECAs e betabloqueadores, a menos que contraindicada".[2]

» A terapia com nitrato pode diminuir os sintomas de dispneia noturna e durante o exercício e pode melhorar a tolerância ao exercício em pacientes com limitações persistentes apesar da otimização de outras terapias.[162] [163]

» O desenvolvimento da tolerância ao nitrato parece ser minimizado pela prescrição de um intervalo sem nitrato de, no mínimo, 10 horas.[2] O uso do carvedilol demonstrou impedir a

## Agudo

tolerância ao nitrato em pacientes com ICC.[164] [165]

» A hidralazina pode interferir nos mecanismos bioquímicos e moleculares responsáveis pelo desenvolvimento da tolerância ao nitrato.[166] [167]

**mais**

### **betabloqueador**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **carvedilol**: 3.125 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/dia (peso corporal ≤85 kg) ou 100 mg/dia (peso corporal >85 kg)

#### **Opções secundárias**

» **metoprolol**: 12.5 a 200 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

**OU**

» **bisoprolol**: 1.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

**OU**

» **nebivolol**: 1.25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

» Todos os pacientes com insuficiência cardíaca crônica recebem um betabloqueador, a menos que haja uma contraindicação baseada em bradicardia, doença reativa das vias aéreas ou insuficiência cardíaca de baixo débito ou instável.[2] [5] [94]

» O carvedilol parece superior ao metoprolol,[156] apesar de não haver evidência de superioridade em relação a outros betabloqueadores. No estudo SENIORS, o nebivolol, um betabloqueador cardiosseletivo com propriedades vasodilatadoras mediadas pelo óxido nítrico, demonstrou ser um tratamento eficaz e bem tolerado para a insuficiência cardíaca em pacientes com 70 anos ou mais de idade.[157] Os dados sugerem que o início com doses moderadas de nebivolol não está associado aos efeitos hemodinâmicos adversos geralmente observados com

## Agudo

mais

outros betabloqueadores em pacientes com insuficiência cardíaca; portanto, um período de titulação longo pode não ser necessário com o nebivolol.[158]

### mudanças de estilo de vida

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

- » restrição de sódio
- e-
- » restrição de líquidos
- e-
- » monitoramento do peso
- e-
- » monitoramento contínuo da saúde
- e-
- » exercícios

» A ingestão alimentar de sódio é um fator facilmente modificável que complementa a terapia farmacológica para insuficiência cardíaca. Portanto, o paciente e a família são aconselhados a seguir uma ingestão alimentar diária de 2 a 3 g de sódio. A restrição adicional para 1 a 2 g/dia pode ser necessária em pacientes com sintomas avançados refratários à terapia.

» A restrição de líquidos é usada principalmente como uma medida complementar em hospital nos casos de exacerbação aguda. Além disso, a restrição de líquidos pode ser justificada em casos de hiponatremia grave. Entretanto, seria importante aconselhar o paciente a manter um equilíbrio ingestão/excreção diário em casa. Os pacientes são aconselhados a monitorar o peso diariamente e entrar em contato imediatamente com o profissional de saúde se houver uma alteração especificada no peso.

» Os pacientes com insuficiência cardíaca necessitam de monitoramento contínuo e estrito da saúde. Uma variedade de programas demonstrou diminuir a morbidade e a reinternação hospitalar nesse contexto, incluindo serviços de enfermagem em domicílio, aconselhamento/triagem por telefone, serviços de telemedicina e cuidados baseados em clínicas especializadas em insuficiência cardíaca.

» Os exercícios também se mostraram benéficos.[91] [92] [93]

adjunto

### diuréticos

**Agudo**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **furosemida**: 20-80 mg/dose por via oral inicialmente, aumentar em incrementos de 20-40 mg/dose a cada 6-8 horas de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

**OU**

» **bumetanida**: 0.5 a 1 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 10 mg/dia

**OU**

» **torasemida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

**OU**

» **clorotiazida**: 250-500 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia, máximo de 1000 mg/dia

**OU**

» **hidroclorotiazida**: 25 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia, aumentar a dose de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

**OU**

» **indapamida**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **metolazona**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia

**Opções secundárias**

» **amilorida**: 5-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **triantereno**: 50-100 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de



## Agudo

acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

- » Os diuréticos devem ser considerados em pacientes com sinais ou história prévia de retenção de líquidos.[2] Eles devem ser geralmente combinados com um IECA e um betabloqueador. Todos os pacientes com sintomas e sinais de congestão devem receber diuréticos, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).
- » Os diuréticos de alça usados para tratamento da insuficiência cardíaca e da congestão incluem furosemida, bumetanida e torasemida. O agente mais comumente usado parece ser a furosemida, mas alguns pacientes podem responder mais favoravelmente a outros diuréticos de alça. Em casos resistentes, os diuréticos de alça devem ser combinados com um diurético tiazídico (por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida) ou diurético semelhante à tiazida (por exemplo, metolazona, indapamida). O monitoramento cuidadoso da função renal e dos eletrólitos é essencial nesses pacientes.
- » A dose mínima de diuréticos para aliviar a congestão, manter o paciente assintomático e manter o peso seco deve ser usada. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva estável, diuréticos de alça são os agentes preferidos. Em pacientes com hipertensão e retenção de líquido apenas leves, um diurético tiazídico pode ser considerado.
- » Os diuréticos produzem benefícios sintomáticos mais rapidamente que qualquer outro medicamento para insuficiência cardíaca. Eles podem aliviar os edemas pulmonar e periférico no prazo de horas ou dias. Poucos pacientes com insuficiência cardíaca e retenção de líquido podem manter o equilíbrio do sódio sem o uso de medicamentos diuréticos.[159]
- » Isoladamente, os diuréticos não são capazes de manter a estabilidade clínica de pacientes com insuficiência cardíaca por longos períodos de tempo,[159] mas o risco de descompensação clínica pode ser reduzido quando eles são combinados com um IECA e um betabloqueador.[160] Os diuréticos devem ser usados apenas em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) (ou um antagonista do receptor de angiotensina II), um betabloqueador e um antagonista da aldosterona em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida.

## Agudo

» Nos estudos em médio prazo, demonstrou-se que os diuréticos melhoram a função cardíaca, os sintomas e a tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca.[159] [161]

» Não há estudos em longo prazo sobre a terapia com diuréticos na insuficiência cardíaca; portanto, os seus efeitos sobre a morbidade e a mortalidade são desconhecidos.

» A amilorida e o triantereno (diuréticos poupadores de potássio) devem ser usados com cuidado juntamente com os antagonistas da aldosterona, por causa do aumento do risco de evolução para hipercalemia. Recomenda-se o monitoramento estrito dos níveis de potássio sérico nesta situação.

### adjunto antagonistas da aldosterona

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **espironolactona**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

#### OU

» **eplerenona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os antagonistas da aldosterona, também conhecidos como antagonistas do receptor mineralocorticoide (por exemplo, espironolactona e eplerenona), diminuem a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca crônica sintomática.

» Os antagonistas da aldosterona são recomendados em pacientes com insuficiência cardíaca de classes New York Heart Association [NYHA] II a IV que têm fração de ejeção (FEVE) de 35% ou menos, exceto se contraindicados.[2] Eles também são recomendados para reduzir a mortalidade e a morbidade após infarto agudo do miocárdio em pacientes com FEVE de 40% ou menos que desenvolvem sintomas de insuficiência cardíaca ou têm história de diabetes mellitus, a menos que contraindicados.[2]

» Os antagonistas da aldosterona devem ser iniciados após ajuste da terapia medicamentosa padrão. A espironolactona e a eplerenona podem causar hipercalemia e cuidados devem ser tomados para minimizar o risco.

## Agudo

» Esses agentes devem ser usados com cuidado em pacientes com disfunção renal e hipercalemia. Eles não devem ser introduzidos em pacientes com creatinina sérica acima de 221 micromoles/L (>2.5 mg/dL) ou potássio sérico acima de 5.0 milimoles/L (>5.0 mEq/dL) e devem ser usados com cuidado em pacientes com creatinina sérica abaixo de 221 micromoles/L (<2.5 mg/dL) associada a potássio sérico acima de 5.0 milimoles/L (>5.0 mEq/dL). Os pacientes devem interromper a reposição de potássio.

» A adesão ao monitoramento intensivo da função renal e dos níveis de potássio demonstrou prevenir a hipercalemia, o que provavelmente ocorreria com a terapia com eplerenona, assim como com a terapia com espironolactona.

» A amilorida e o triantereno (diuréticos poupadores de potássio) devem ser usados com cuidado juntamente com os antagonistas da aldosterona, por causa do aumento do risco de evolução para hipercalemia. Recomenda-se o monitoramento estrito dos níveis de potássio sérico nesta situação.

### adjunto **digoxina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **digoxina**: 0.125 a 0.5 mg por via oral uma vez ao dia

» A digoxina pode ser benéfica em pacientes com FEVE reduzida, especialmente aqueles com fibrilação atrial.

» Quando usada juntamente com IECAs, betabloqueadores e diuréticos, a digoxina pode reduzir os sintomas, evitar a internação, controlar o ritmo e aumentar a tolerância ao exercício.

» A digoxina reduz o desfecho composto de mortalidade ou hospitalização em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca crônica com sintomas de classes New York Heart Association [NYHA] III ou IV, FEVE <25% ou índice cardiotorácico >55%, e deve ser considerada nesses pacientes.<sup>[118]</sup>

» A digoxina reduz o desfecho composto de mortalidade e hospitalizações, mas não reduz mortalidade por todas as causas.<sup>[118]</sup> Uma

## Agudo

metanálise sugere que o uso de digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca está associado a um risco maior de mortalidade por todas as causas.[119]

» A evidente toxicidade dos digitálicos é comumente associada a níveis de digoxina sérica >2.6 nanomoles/L (2 nanogramas/mL). Entretanto, a toxicidade pode ocorrer com níveis mais baixos, especialmente se houver também hipocalcemia, hipomagnesemia ou hipotireoidismo.[168] [169]

» Doses baixas (0.125 mg/dia ou em dias alternados) devem ser usadas inicialmente se o paciente tiver mais de 70 anos de idade, apresentar insuficiência renal ou pouca massa corporal magra.[170]

» Doses mais altas (por exemplo, 0.375 a 0.5 mg/dia) são raramente usadas ou necessárias.

» Não há motivos para usar doses de ataque de digoxina para iniciar a terapia.

### adjunto ivabradina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **ivabradina**: 5 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, pode-se aumentar para 7.5 mg duas vezes ao dia após 2 semanas se necessário; ajustar a dose de acordo com a frequência cardíaca

» A ivabradina pode ser uma opção para pacientes com insuficiência cardíaca de classes New York Heart Association [NYHA] II, III ou IV com frequência sinusal >75 bpm e uma fração de ejeção <35% e que permanecem sintomáticos apesar de terapia ideal. Ela também pode ser usada em pacientes que não podem tomar betabloqueadores.

» O seu uso deve ser iniciado por um cardiologista e somente após um período de estabilização de 4 semanas em terapia padrão otimizada.[123]

» Em um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a adição de ivabradina à terapia de base padrão não melhorou o desfecho em pacientes com doença arterial coronariana estável sem insuficiência cardíaca clínica (sem evidência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, no estudo geral a média da fração de ejeção da população foi

## Agudo

de 56.4%). Na análise de subgrupos desse estudo, a ivabradina foi associada a um aumento na incidência do desfecho primário (morte por causa cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal) entre pacientes que apresentaram angina de classe II ou mais da Canadian Cardiovascular Society, mas não entre os pacientes sem angina ou aqueles que apresentaram angina de classe I. A ivabradina foi associada a um aumento nas incidências de bradicardia, prolongamento do intervalo QT e fibrilação atrial.[121]

### adjunto

#### antagonistas da vasopressina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **tolvaptana**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 60 mg/dia por até 30 dias

» Considerados para pacientes com hiponatremia sintomática ou grave (<130 mmol/L) e congestão persistente apesar da terapia padrão para corrigir a hiponatremia e os sintomas relacionados.[2] [124]

## Em curso

### refratário ao tratamento medicamentoso ideal

■ **FEVE <35%: sem bloqueio de ramo esquerdo**

1a

#### cardioversor-desfibrilador implantável (CDI)

» Um CDI é recomendado nos seguintes casos:[2]

» 1) Para prevenção primária de morte súbita cardíaca em pacientes selecionados com insuficiência cardíaca isquêmica e não isquêmica, no mínimo 40 dias após infarto do miocárdio, sintomas de classes New York Heart Association (NYHA) II ou III em terapia medicamentosa orientada por diretrizes e com expectativa de vida >1 ano

» 2) Como prevenção secundária para prolongar a sobrevida em pacientes com sintomas atuais ou prévios de insuficiência cardíaca e FEVE reduzida que têm uma história de parada cardíaca, fibrilação ventricular ou

## Em curso

..... ■ **FEVE <30%: bloqueio de ramo esquerdo**

taquicardia ventricular hemodinamicamente desestabilizadora

» 3) Pacientes assintomáticos com FEVE menor ou igual a 30% que apresentam a classe funcional NYHA I com terapia medicamentosa ideal crônica e que têm expectativa razoável de sobrevida com um bom status funcional por mais de 1 ano.

» Pacientes com doença de estágio terminal refratária que já estão com CDI podem desejar receber informações sobre a opção para desativar a desfibrilação.

**2a transplante cardíaco**

» O transplante cardíaco é uma opção para doença em estágio terminal refratária. Antes de um paciente ser considerado portador de doença em estágio terminal refratária, a precisão do diagnóstico deve ser confirmada, qualquer doença contribuinte deve ser identificada e todas as estratégias médicas convencionais devem ser idealmente empregadas.

**1a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) com marca-passo biventricular**

» A TRC é uma abordagem terapêutica na qual a ativação elétrica simultânea de ambos os ventrículos direito e esquerdo com um dispositivo de marca-passo biventricular diminui a contração dissíncrona. Essa abordagem melhora a contração ventricular e reduz o grau funcional de regurgitação mitral.

» A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o uso dos dispositivos de TRC para pacientes com insuficiência cardíaca de classe II da New York Heart Association [NYHA], fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <30%, bloqueio de ramo esquerdo e espessura de QRS >130 ms. Os dados de longo prazo do estudo REVERSE sugerem que as melhoras na função ventricular esquerda e no remodelamento podem ser mantidos por mais de 5 anos.[152] [153]

» A TRC diminui a internação hospitalar e, quando combinada com um desfibrilador implantável, reduz significativamente a mortalidade.[131] [132] [133] [134] [135] [136]

» Em pacientes com atraso de condução e disfunção ventricular esquerda, os marca-passos biventriculares demonstraram melhorar a tolerância ao exercício e a qualidade de vida, ao

## Em curso

mesmo tempo em que reduziram a morbidade e a mortalidade.[\[131\]](#) [\[132\]](#) [\[133\]](#) [\[134\]](#) [\[136\]](#) [\[137\]](#) [\[138\]](#) [\[139\]](#)

» As recomendações para o uso de dispositivos de TRC na insuficiência cardíaca estão detalhadas nas diretrizes da American College of Cardiology Foundation/American Heart Association de 2013.[\[2\]](#)

**2a transplante cardíaco**

» O transplante cardíaco é uma opção para doença em estágio terminal refratária. Antes de um paciente ser considerado portador de doença em estágio terminal refratária, a precisão do diagnóstico deve ser confirmada, qualquer doença contribuinte deve ser identificada e todas as estratégias médicas convencionais devem ser idealmente empregadas.



## Novidades

### Agentes sensibilizadores de cálcio

A levosimendana, um novo sensibilizador de cálcio, melhora a contratilidade do miocárdio sem provocar o aumento da demanda miocárdica de oxigênio. Sua função na insuficiência cardíaca descompensada e aguda é mais consagrada que na insuficiência cardíaca crônica, mas pode reduzir a mortalidade geral e o tempo de internação hospitalar.[173] No estudo LIDO, a levosimendana melhorou a sobrevida e o desempenho hemodinâmico mais eficientemente que a dobutamina, em pacientes com insuficiência cardíaca grave de baixo débito.[174] A superioridade da levosimendana em relação à dobutamina na melhoria da hemodinâmica central e do desempenho ventricular esquerdo parece, em parte, estar relacionada aos seus efeitos anti-inflamatórios e antiapoptóticos.[175]

### Ácidos graxos poli-insaturados n-3 (AGPI n-3)

O estudo GISSI-IC (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) mostrou que a adição de AGPI n-3 resultou em pequena melhora na mortalidade e nas internações hospitalares em pacientes com insuficiência cardíaca.[176] Entretanto, uma metanálise de 2012 mostrou evidência insuficiente de efeito preventivo secundário dos suplementos de ácidos graxos ômega-3 contra os eventos cardiovasculares gerais entre pacientes com história de doença cardiovascular.[177] A suplementação de AGPI ômega-3 é razoável como terapia adjuvante em pacientes com sintomas de classe New York Heart Association [NYHA] II a IV e insuficiência cardíaca, a menos que contraindicada, para reduzir a mortalidade e as hospitalizações cardiovasculares.

### Estatinas

As estatinas não são benéficas como terapia adjuvante quando prescritas apenas para o tratamento de insuficiência cardíaca na ausência de outras indicações para o seu uso.[2] A terapia com estatina tem sido amplamente implicada na prevenção de eventos cardiovasculares adversos, incluindo a insuficiência cardíaca inicial. Originalmente desenvolvidas para reduzir o colesterol em pacientes com doença cardiovascular, as estatinas são conhecidas por terem efeitos benéficos sobre a inflamação, o estresse oxidativo e o desempenho vascular. Até o momento, não há evidências suficientes que deem suporte à prescrição primária de estatinas para o tratamento de insuficiência cardíaca para melhorar os desfechos clínicos.[2]

### Terapia de imunomodulação inespecífica

Propõe-se que os mediadores inflamatórios têm papel no desenvolvimento e na progressão da insuficiência cardíaca. No estudo ACCLAIM (Advanced Chronic Heart Failure CLinical Assessment of Immune Modulation Therapy), a terapia de imunomodulação inespecífica reduziu o risco de internação hospitalar ou morte, sugerindo que esta terapia pode ser benéfica em pacientes com insuficiência cardíaca.[178]

### Hormônio do crescimento humano recombinante

Estudos preliminares sugerem que o hormônio do crescimento humano recombinante possa ter efeitos benéficos em pacientes com disfunção ventricular esquerda, apesar de poder produzir aumento do risco de arritmias.[179] [180] Estudos adicionais são necessários para determinar a segurança e a eficácia desse tratamento.

### Trimetazidina

Em uma metanálise, a trimetazidina, que desloca a produção de energia da oxidação de ácidos graxos para a oxidação da glicose, mostrou não ter efeito sobre a mortalidade, mas melhora a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e a classe funcional.[181]

### Terapia com células-tronco

Alguns ensaios de terapia com células-tronco na insuficiência cardíaca tanto isquêmica quanto não isquêmica mostraram algum benefício potencial.[182] Uma revisão sistemática do uso de terapia com células-tronco para cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca congestiva sugere que, em acompanhamentos de curto e longo prazos ( $\geq 12$  meses), o uso do tratamento autólogo com células-tronco da medula óssea reduz a mortalidade por todas as causas, apesar de a qualidade da evidência ser baixa.[183]

## Terapia gênica

Uma estratégia interessante para o tratamento da insuficiência cardíaca é por terapia gênica.[184] Em um pequeno estudo randomizado de pacientes ( $n=56$ ) com insuficiência cardíaca e FEVE  $<40\%$ , a aplicação intracoronária de adenovírus 5, que codifica a adenililciclase 6 (Ad5.hAC6), aumentou a FEVE em 4 semanas, sem nenhum aumento da duração do exercício.[185] Em um ensaio clínico duplo-cego e controlado por placebo maior ( $n=250$ ), a infusão intracoronária de  $1 \times 10^{13}$  partículas de vírus adenoassociado 1 (AAV1) resistente à DNase / Ca $^{2+}$ -ATPase (SERCA2a) de retículo sarco-endoplasmático não melhorou a evolução clínica de pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida (fração de ejeção  $\leq 35\%$ ).[186]

## Dispositivos de assistência mecânica de suporte

O uso de dispositivos mecânicos de assistência circulatória na insuficiência cardíaca em estágio terminal é uma área de intensa investigação. Em pacientes com insuficiência cardíaca grave, relatou-se que a descarga prolongada do miocárdio com o uso de um dispositivo de assistência ventricular esquerda ocasionou a recuperação do miocárdio em um pequeno número de pacientes por períodos variados. Os dispositivos extracorpóreos podem ser usados para suporte circulatório em curto prazo em pacientes com expectativa de recuperação de uma lesão cardíaca importante (por exemplo, isquemia miocárdica, choque pós-cardiotomia ou miocardite fulminante). Os dispositivos de assistência ventricular esquerda oferecem graus similares de suporte hemodinâmico; muitos são implantáveis e, portanto, permitem um suporte em longo prazo, deambulação do paciente e alta hospitalar.[187] A maioria das experiências clínicas com esses dispositivos foi derivada do seu uso como uma "terapia de ponte para transplante".[187] [188] [189] [190] [191] [192] [193] [194] [195] [196] [197] O ensaio REMATCH estabeleceu a eficácia da terapia com dispositivo como terapia permanente ou "destino" em pacientes selecionados não elegíveis para transplante.[198] Entretanto, os eventos adversos relacionados ao dispositivo são muitos, incluindo sangramento, infecção, eventos tromboembólicos e falha no dispositivo.[199] [200] [201] Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) publicou um alerta sobre eventos adversos graves associados com dispositivos de assistência ventricular esquerda. Esses eventos adversos incluem um aumento da taxa de trombose da bomba (coágulos sanguíneos dentro da bomba) e uma alta taxa de acidente vascular cerebral (AVC). Espera-se que as melhoras nas novas gerações de dispositivos permitam um maior prolongamento da sobrevivência. Atualmente, espera-se que a terapia com dispositivo definitivo beneficie os pacientes com expectativa de sobrevivência em 1 ano de menos de 50%, como aqueles que não são elegíveis para transplante e precisam de infusões inotrópicas intravenosas contínuas. Alguns relatórios sugeriram que a descompressão mecânica prolongada do coração comprometido pode ocasionalmente levar à recuperação da função do miocárdio, suficiente para permitir a remoção do dispositivo.[202] [203] O uso de monitoramento hemodinâmico contínuo para orientar o tratamento também foi investigado, mas requer mais avaliações.[204] [205]

## Estratégias cirúrgicas

Houve vários relatos de abordagens cirúrgicas alternativas para o tratamento da insuficiência cardíaca em estágio terminal.[206] O reparo ou substituição da valva mitral demonstrou melhorar o estado clínico em pacientes com grau clinicamente importante de regurgitação mitral secundária à dilatação ventricular esquerda.[207] Entretanto, nenhum estudo controlado avaliou os efeitos desse procedimento na função ventricular, reinternação hospitalar ou sobrevivência. Um estudo de relizado em um único centro desenhado para avaliar os efeitos da anuloplastia da valva mitral na mortalidade de pacientes com regurgitação mitral e disfunção sistólica ventricular esquerda não demonstrou qualquer benefício evidente na sobrevivência.[208] Um variante do procedimento de aneurismectomia está sendo atualmente desenvolvido para o manejo de pacientes com cardiomiopatia isquêmica, mas o seu papel no manejo de insuficiência cardíaca ainda deverá ser definido.[209] Nenhuma das técnicas de reconstrução cirúrgica atuais oferece "terapia de resgate" para pacientes com comprometimento hemodinâmico crítico.

## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes se beneficiam de avaliações formais frequentes em um centro especializado ou de um monitoramento em um programa de manejo.[2] Em cada visita, deve ser feita a avaliação para detectar a capacidade de um paciente em realizar as atividades da vida diária rotineiras e desejadas. Também deve ser feita a avaliação do status de fluidos e do peso do paciente. Uma história cuidadosa deve ser obtida em cada visita, relacionada ao uso atual de bebidas alcoólicas, tabaco, drogas ilícitas, terapias alternativas e medicamentos quimioterápicos, bem como da dieta e da ingestão de sódio. Repetir a medição da fração de ejeção e da avaliação da gravidade do remodelamento estrutural pode fornecer informações úteis em pacientes com insuficiência cardíaca com alteração no status clínico, ou que apresentaram ou se recuperaram de um evento clínico, ou receberam um tratamento que poderia ter afetado significativamente a função cardíaca. O valor das medições seriadas do peptídeo natriurético do tipo B para guiar a terapia em pacientes ainda não está bem estabelecido. Dados sugerem que uma terapia orientada por natriuréticos reduz a hospitalização devida a insuficiência cardíaca. Em pacientes de até 75 anos, ela também oferece um benefício de sobrevida.[238] No entanto, um estudo randomizado descobriu que, em pacientes de alto risco com insuficiência cardíaca, a terapia orientada por natriuréticos não foi mais eficaz que a terapia medicamentosa ideal isoladamente na melhora dos desfechos.[239] O uso do telemonitoramento para monitorar os pacientes remotamente é uma nova estratégia, mas requer avaliação adicional.[240] [241] [242]

O monitoramento hemodinâmico pulmonar sem fio em pacientes com insuficiência cardíaca crônica resultou em redução significativa das hospitalizações por insuficiência cardíaca.[243]

O suporte telefônico estruturado e o telemonitoramento doméstico não invasivo pode reduzir o risco de mortalidade e de hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca.[244]

O monitoramento hemodinâmico invasivo, no entanto, não é usado com frequência na prática clínica, mas pode ser usado em pacientes individuais, particularmente naqueles com insuficiência cardíaca recorrente.

Em um estudo de pacientes com insuficiência cardíaca de classe III da New York Heart Association, o monitoramento hemodinâmico implantável sem fio, quando comparado ao controle, resultou em significativa redução das hospitalizações relacionadas à insuficiência cardíaca.[243]

#### Exercícios e reabilitação

- Em pacientes com insuficiência cardíaca, reabilitação cardíaca e atividade física melhoram a tolerância a exercícios e a qualidade de vida, com diminuição da morbidade e da mortalidade.[245] Pacientes com insuficiência cardíaca estável são, portanto, incentivados a fazer exercícios aeróbicos de forma regular, e recomenda-se que eles sejam inscritos em um programa de manejo de cuidados multidisciplinares.[1] Um artigo de consenso fornece uma descrição detalhada dos exercícios físicos na insuficiência cardíaca.[246]

### Instruções ao paciente

No momento da alta hospitalar, os pacientes devem ser instruídos a:

- Monitorar o peso diariamente em casa
- Restrição de sódio (2 g a 3 g diariamente) e de líquido, quando necessária
- Interrupção do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas
- Controle agressivo da hipertensão e do diabetes (por exemplo, estabelecer metas de pressão arterial e de HbA1c para os pacientes)

- Manejo dos lipídios (por exemplo, fornecer folhetos e mostrar links de sites sobre dieta, exercícios e estilo de vida saudável)
- Exercícios regulares, no limite dos sintomas
- Manutenção rotineira da saúde.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>derrame pleural</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
Os derrames pleurais são complicações comuns da insuficiência cardíaca congestiva crônica.		
<b>insuficiência renal crônica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Um motivo comum para os sintomas refratários é a síndrome cardiorrenal, na qual a função renal diminui progressivamente como resultado da terapia para reduzir os sintomas congestivos da insuficiência cardíaca. Esses pacientes mostram uma resposta desfavorável aos diuréticos e aos IECAs e apresentam aumento do risco de efeitos adversos durante o tratamento com digoxina.[221] [222] [223] O comprometimento funcional renal persistente ou progressivo foi associado a um prognóstico desfavorável.[224] [225] Os sintomas de insuficiência cardíaca em pacientes com doença renal em estágio terminal podem ser exacerbados por um aumento nas condições de carga produzidas tanto pela anemia quanto pelas fístulas implantadas para permitir a diálise.[226] A maioria dos pacientes irá tolerar graus leves a moderados de comprometimento renal funcional sem dificuldade. Entretanto, se a creatinina sérica ultrapassar 265 micromoles/L (>3 mg/dL), a insuficiência renal pode limitar intensamente a eficácia e aumentar a toxicidade dos tratamentos estabelecidos.[221] [227] A insuficiência renal pode excluir o uso terapêutico de IECAs e de antagonistas do receptor de angiotensina II. Em pacientes com creatinina sérica maior que 442 micromoles/L (> 5 mg/dL), a hemofiltração ou a diálise podem ser necessárias para controlar a retenção de líquido, minimizar o risco de uremia e permitir que o paciente responda e tolere os medicamentos rotineiramente usados para o manejo de insuficiência cardíaca.[228] [229] [230] [231]		
<b>anemia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Os pacientes com insuficiência cardíaca frequentemente apresentam anemia por uma variedade de motivos, podendo piorar os sintomas de insuficiência cardíaca. Vários estudos demonstraram desfechos piores em pacientes com insuficiência cardíaca e anemia, como um risco 1.027 vezes maior de mortalidade associado a um hematócrito 1% menor, após ajuste para outros fatores.[232] [233] Não está claro se a anemia é a causa da menor sobrevida ou um marcador de doença mais grave. Vários pequenos estudos sugeriram o benefício do uso da eritropoetina e do ferro para o tratamento de anemia leve na insuficiência cardíaca, embora haja o aumento do risco de eventos tromboembólicos.[234] [235] [236] No entanto, um estudo maior não demonstrou benefícios clínicos do tratamento com darbepoietina alfa.[237]		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>descompensação aguda de insuficiência cardíaca crônica</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Apesar do tratamento ideal, muitos fatores precipitantes, ou até mesmo novos eventos, podem provocar a descompensação aguda de um paciente previamente estável, causando, portanto, edema pulmonar (insuficiência retrógrada) ou choque cardiogênico (insuficiência anterógrada). As causas comuns incluem infarto do miocárdio e suas complicações mecânicas (ruptura do músculo papilar com regurgitação mitral aguda inicial, defeito do septo ventricular e ruptura ventricular), arritmias, embolia pulmonar, infecção, anemia, tamponamento, miocardite, insuficiência renal aguda ou até mesmo maior ingestão de sal, terapia medicamentosa inapropriada ou não adesão do paciente.</p> <p>Os pacientes com descompensação aguda necessitam de estabilização hemodinâmica e diagnóstico da causa precipitante urgentes. A terapia farmacológica inclui diuréticos intravenosos (furosemida, torasemida, bumetanida), agentes inotrópicos positivos intravenosos (dobutamina, milrinona, enoximona), vasodilatadores intravenosos (nitroprussida, nitroglicerina, nesiritida) e vasopressores intravenosos (dopamina, vasopressina). As modalidades de tratamento não farmacológicas serão necessárias, incluindo oxigenação, balão de contrapulsção, estimulação elétrica, cateterismo urgente ou cirurgia cardíaca urgente, ou suporte mecânico com dispositivo de assistência ventricular.</p>		
<b>insuficiência renal aguda</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Os pacientes apresentam alto risco de evoluir para insuficiência renal aguda em qualquer ponto da sua evolução clínica, como resultado de perfusão renal inadequada (estado de baixo débito cardíaco) ou uso excessivo de medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca (diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina [IECAs], antagonistas da aldosterona, antagonistas do receptor de angiotensina II). Além disso, o uso de carvedilol requer o monitoramento estrito da função renal, pois ele poderia contribuir, com outros agentes, para o desenvolvimento de lesão renal aguda. A incapacidade de se manter a perfusão renal adequada com a terapia oral pode levar à necessidade de infusão inotrópica intravenosa ou ultrafiltração e hemodiálise urgentes.</p>		
<b>morte súbita cardíaca</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A morte súbita cardíaca é comum em pacientes com insuficiência cardíaca e representa aproximadamente 30% a 40% das mortes entre esses pacientes. Ela pode ser provocada tanto pela fibrilação ventricular quanto pela dissociação eletromecânica e pode ocorrer em qualquer momento na evolução da doença, mesmo em pacientes assintomáticos.</p> <p>Em pacientes sobreviventes de um episódio de parada cardíaca, é indicada a inserção profilática de um cardioversor-desfibrilador implantável e o início da terapia antiarrítmica apropriada.</p>		

## Prognóstico

A avaliação de um paciente será incompleta sem avaliações inicial e periódicas do prognóstico em curto e longo prazos. Entretanto, a probabilidade de sobrevida pode ser determinada de maneira confiável somente em populações, e não nos pacientes individuais. Vários fatores foram usados como indicadores prognósticos, incluindo demografia (idade, sexo, raça), sintomas (classificação da New York Heart Association [NYHA]), comorbidades (hipertensão, diabetes, caquexia, anemia e disfunções hepática e renal) e parâmetros clínicos objetivos (por exemplo, fração de ejeção, tamanho, volume, massa e formato do ventrículo esquerdo, capacidade de exercício e níveis séricos de sódio, noradrenalina [norepinefrina], renina, peptídeo natriurético do tipo B [PNB], ácido úrico, angiotensina II, aldosterona, fator de necrose tumoral alfa [TNF-alfa], endotelina). A análise multivariada dessas variáveis ajudou a identificar a maioria dos indicadores significativos de sobrevida e modelos prognósticos foram desenvolvidos e validados.[210] [211] [212] [213] [214] [215] [216] [217] Entretanto, todos os modelos existentes para previsão de risco de morte ou necessidade de transplante urgente têm características que podem limitar sua aplicabilidade. A hemoglobina A1c também demonstrou ser um fator de risco progressivo independente para morte cardiovascular, internação hospitalar e mortalidade, mesmo em pacientes não diabéticos.[218]

O modelo prognóstico mais abrangente é o Seattle Heart Failure Model. [The Seattle Heart Failure Model] Esse modelo foi implementado como um programa interativo que emprega o Seattle Heart Failure Score para estimar a sobrevida média em 1, 2 e 5 anos e os benefícios de se adicionarem medicamentos e/ou dispositivos para um paciente individualmente.[212]

Apesar da terapia medicamentosa padrão, a sobrevida para pacientes com insuficiência cardíaca em estágio final é baixa.

Apesar da terapia medicamentosa ideal, incluindo a terapia de ressincronização cardíaca, apenas 65% dos pacientes na classe 4 da NYHA estão vivos em um acompanhamento médio de 17 meses.[219]

A sobrevida de 5 anos em pacientes com insuficiência cardíaca em estágio D é de apenas 20%.[220]



## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Chronic heart failure in adults: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Management of chronic heart failure

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2016

#### 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

**Publicado por:** European Society of Cardiology

**Última publicação em:**  
2016

### América do Norte

#### 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure

**Publicado por:** Canadian Cardiovascular Society

**Última publicação em:**  
2017

#### 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure

**Publicado por:** American College of Cardiology; American Heart Association; Heart Failure Society of America

**Última publicação em:**  
2017

#### 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure

**Publicado por:** American College of Cardiology Foundation; American Heart Association

**Última publicação em:**  
2013

#### National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure

**Publicado por:** National Academy of Clinical Biochemistry

**Última publicação em:**  
2007

#### Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease

**Publicado por:** American Heart Association

**Última publicação em:**  
2006



## Oceania

### Guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia

**Publicado por:** National Heart Foundation of Australia; Cardiac Society of Australia and New Zealand

**Última publicação em:** 2018

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Chronic heart failure in adults: diagnosis and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:** 2018

#### Cardiac arrhythmias in coronary heart disease

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:** 2018

#### 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

**Publicado por:** European Society of Cardiology

**Última publicação em:** 2016

#### Management of chronic heart failure

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:** 2016

#### European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015

**Publicado por:** European Resuscitation Council

**Última publicação em:** 2015

#### Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy for arrhythmias and heart failure

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:** 2014

### América do Norte

#### Physical activity guidelines for Americans

**Publicado por:** US Department of Health and Human Services

**Última publicação em:** 2018

## América do Norte

### 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure

**Publicado por:** American College of Cardiology; American Heart Association; Heart Failure Society of America

**Última publicação em:** 2017

### ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease

**Publicado por:** American College of Cardiology; American Association for Thoracic Surgery; American Heart Association; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society of Thoracic Surgeons

**Última publicação em:** 2017

### 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure

**Publicado por:** Canadian Cardiovascular Society

**Última publicação em:** 2017

### Heart failure evidence-based nutrition practice guideline

**Publicado por:** Academy of Nutrition and Dietetics

**Última publicação em:** 2017

### ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndromes

**Publicado por:** American College of Cardiology; American Association for Thoracic Surgery; American Heart Association; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society of Thoracic Surgeons

**Última publicação em:** 2016

### Chronic heart failure - diagnosis and management

**Publicado por:** British Columbia Medical Association

**Última publicação em:** 2015

### 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure

**Publicado por:** American College of Cardiology Foundation; American Heart Association

**Última publicação em:** 2013

### 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities

**Publicado por:** American College of Cardiology Foundation; American Heart Association

**Última publicação em:** 2012

### Indications for cardiac resynchronization therapy

**Publicado por:** Heart Failure Society of America Guideline Committee

**Última publicação em:** 2012

## América do Norte

### Task force 8: training in heart failure

**Publicado por:** Heart Failure Society of America

**Última publicação em:**  
2008

## Oceania

### Guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia

**Publicado por:** National Heart Foundation of Australia; Cardiac Society of Australia and New Zealand

**Última publicação em:**  
2018

### Physical activity in patients with cardiovascular disease: management algorithm and information for general practice

**Publicado por:** National Heart Foundation of Australia

**Última publicação em:**  
2006

## Recursos online

1. [The Seattle Heart Failure Model](#) (*external link*)

## Artigos principais

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975. [Texto completo](#)
- 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 Oct 15;62(16):e147-239. [Texto completo](#)
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med. 1971 Dec 23;285(26):1441-6.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007 Sep;93(9):1137-46. [Texto completo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. Sep 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996 May 22-29;275(20):1557-62.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. N Engl J Med. 1997 May 8;336(19):1350-5.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Profile for estimating risk of heart failure. Arch Intern Med. 1999 Jun 14;159(11):1197-204.
- Carabello BA, Crawford FA Jr. Valvular heart disease. N Engl J Med. 1997 Jul 3;337(1):32-41.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2004 Feb 12;350(7):655-63. [Texto completo](#)
- Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. N Engl J Med. 2004 Feb 12;350(7):647-54. [Texto completo](#)
- Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 28;(3):CD003336. [Texto completo](#)
- 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 Jan;35(1):1-23.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med. 2001 Mar 22;344(12):873-80. [Texto completo](#)

- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49. [Texto completo](#)
- Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):634-46.
- Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med*. 2006 Nov 2;355(18):1873-84. [Texto completo](#)
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):1424-33. [Texto completo](#)

## Referências

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975. [Texto completo](#)
2. 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 Oct 15;62(16):e147-239. [Texto completo](#)
3. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971 Dec 23;285(26):1441-6.
4. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007 Sep;93(9):1137-46. [Texto completo](#)
5. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. Sep 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
6. Krum H, Stewart S. Chronic heart failure: time to recognize this major public health problem. *Med J Aust*. 2006 Feb 20;184(4):147-8.
7. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev*. 2017 Apr;3(1):7-11. [Texto completo](#)
8. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67-492. [Texto completo](#)
9. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant*. 1994 Jul-Aug;13(4):S107-12.
10. O'Connell JB. The economic burden of heart failure. *Clin Cardiol*. 2000 Mar;23(3 Suppl):III6-10.

11. Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, et al. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J*. 2004 Jan;147(1):74-8.
12. Remes J, Reunanen A, Aromaa A, et al. Incidence of heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J*. 1992 May;13(5):588-93.
13. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6-13A.
14. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*. 1998 Nov 24;98(21):2282-9.
15. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, et al. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*. 1999 Feb 17;281(7):634-9.
16. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, et al. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med*. 1999 Jun;106(6):605-12.
17. Kimmelstiel CD, Konstam MA. Heart failure in women. *Cardiology*. 1995;86(4):304-9.
18. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials and registry. *Am J Cardiol*. 1996 May 1;77(11):1017-20.
19. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1974 Jul;34(1):29-34.
20. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2668-73.
21. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J*. 1994 Aug;72(2 Suppl):S3-9. [Texto completo](#)
22. Schillaci G, Vaudo G, Reboldi G, et al. High-density lipoprotein cholesterol and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens*. 2001 Dec;19(12):2265-70.
23. Horio T, Miyazato J, Kamide K, et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol on left ventricular hypertrophy and diastolic function in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 Nov;16(11 Pt 1):938-44.
24. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*. 1997 Dec;3(4):249-54.
25. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1628-37. [Texto completo](#)
26. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001 Apr 9;161(7):996-1002.



27. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1557-62.
28. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 7;138(1):10-6.
29. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):130-8. [Texto completo](#)
30. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997 May 8;336(19):1350-5.
31. Karch SB, Billingham ME. The pathology and etiology of cocaine-induced heart disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 Mar;112(3):225-30.
32. Goldenberg SP, Zeldis SM. Fatal acute congestive heart failure in a patient with idiopathic hemochromatosis and cocaine use. *Chest*. 1987 Aug;92(2):374-5.
33. O'Keefe DD, Grantham RN, Beierholm EA, et al. Cocaine and the contractile response to catecholamines in right ventricular failure. *Am J Physiol*. 1977 Sep;233(3):H399-403.
34. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, et al. Heart failure in the general population of men - morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med*. 2001 Mar;249(3):253-61. [Texto completo](#)
35. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet*. 1992 May 9;339(8802):1128-30.
36. Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med*. 1989 Feb 16;320(7):409-15.
37. Rubin E, Urbano-Marquez A. Alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994 Feb;18(1):111-4.
38. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2002 Feb 5;136(3):181-91.
39. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, et al. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA*. 2001 Apr 18;285(15):1971-7.
40. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Dietary sodium intake and incidence of congestive heart failure in overweight US men and women: first National Health and Nutrition Examination Survey epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2002 Jul 22;162(14):1619-24.
41. Lee BH, Goodenday LS, Muswick GJ, et al. Alterations in left ventricular diastolic function with doxorubicin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1987 Jan;9(1):184-8. [Texto completo](#)
42. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Concomitant impairment of left ventricular systolic and diastolic function during doxorubicin therapy: a prospective radionuclide ventriculographic and echocardiographic study. *Leuk Lymphoma*. 2002 Sep;43(9):1807-11.

43. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun 1;97(11):2869-79. [Texto completo](#)
44. Gottlieb SL, Edmiston WA J., Haywood LJ. Late, late doxorubicin cardiotoxicity. *Chest*. 1980 Dec;78(6):880-2.
45. Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10 (Suppl 6):S135-40.
46. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305-13. [Texto completo](#)
47. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41(8):1364-72. [Texto completo](#)
48. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Mar 1;35(3):681-9. [Texto completo](#)
49. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 14;159(11):1197-204.
50. Carabello BA, Crawford FA Jr. Valvular heart disease. *N Engl J Med*. 1997 Jul 3;337(1):32-41.
51. Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA, Jr. Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. *Chest*. 1982 Jul;82(1):122-4.
52. Fletcher EC, Proctor M, Yu J, et al. Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Nov;160(5 Pt 1):1688-96.
53. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):19-25.
54. Abramson J, Berger A, Krumholz HM, et al. Depression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2001 Jul 23;161(14):1725-30.
55. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 2001 Aug 13-27;161(15):1849-56.
56. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001 Jul 25;286(4):421-6.
57. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA*. 2003 Mar 12;289(10):1251-7.
58. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol*. 1998 Mar;274(3 Pt 2):R577-95.

59. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003 Mar 25;107(11):1486-91.
60. Welch S, Plank D, Witt S, et al. Cardiac-specific IGF-1 expression attenuates dilated cardiomyopathy in tropomodulin-overexpressing transgenic mice. *Circ Res*. 2002 Apr 5;90(6):641-8.
61. Wang L, Ma W, Markovich R, et al. Regulation of cardiomyocyte apoptotic signaling by insulin-like growth factor I. *Circ Res*. 1998 Sep 7;83(5):516-22.
62. Vecchione C, Colella S, Fratta L, et al. Impaired insulin-like growth factor I vasorelaxant effects in hypertension. *Hypertension*. 2001 Jun;37(6):1480-5.
63. Vasan RS, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003 Oct 21;139(8):642-8.
64. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):655-63. [Texto completo](#)
65. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):977-82.
66. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Mar 15;37(4):1042-8. [Texto completo](#)
67. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, et al. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1135-42. [Texto completo](#)
68. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013 Apr;165(4):575-82. [Texto completo](#)
69. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(11):816-29. [Texto completo](#)
70. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, et al. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 26;58(5):474-80. [Texto completo](#)
71. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2009 Mar;30(6):679-88. [Texto completo](#)
72. Strandberg TE, Holme I, Faergeman O, et al. Comparative effect of atorvastatin (80 mg) versus simvastatin (20 to 40 mg) in preventing hospitalizations for heart failure in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009 May 15;103(10):1381-5.

73. 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. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137-61. [Texto completo](#)
74. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1126-30.
75. Tschope C, Kasner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2277-84. [Texto completo](#)
76. Tschope C, Kasner M, Westermann D, et al. Elevated NT-ProBNP levels in patients with increased left ventricular filling pressure during exercise despite preserved systolic function. *J Card Fail*. 2005 Jun;11(5 Suppl):S28-33.
77. Maisel A. The coming of age of natriuretic peptides: the emperor does have clothes! *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 3;47(1):61-4. [Texto completo](#)
78. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-type natriuretic peptide and its role in diagnosing and monitoring congestive heart failure. *Clin Cornerstone*. 2005;7 (Suppl 1):S7-17.
79. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004 Jun;147(6):1078-84.
80. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*. 2006 May 22;166(10):1081-7.
81. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, et al. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol*. 2004 Dec 15;94(12):1510-4.
82. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):647-54. [Texto completo](#)
83. Mehra MR, Uber PA, Park MH, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 5;43(9):1590-5. [Texto completo](#)
84. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1345-53.
85. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):594-600.
86. Asferg C, Usinger L, Kristensen TS, et al. Accuracy of multi-slice computed tomography for measurement of left ventricular ejection fraction compared with cardiac magnetic resonance imaging and two-dimensional transthoracic echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012 May;81(5):e757-62.

87. Quinn B, Doyle B, McInerney J. Postnatal pre-cordial pain. Pulmonary embolism or peripartum cardiomyopathy. *Emerg Med J.* 2004 Nov;21(6):746-7. [Texto completo](#)
88. Chop WM Jr. Extending the New York Heart Association classification system. *JAMA.* 1985 Jul 26;254(4):505.
89. Nakamura M, Tanaka F, Sato K, et al. B-type natriuretic peptide testing for structural heart disease screening: a general population-based study. *J Card Fail.* 2005 Dec;11(9):705-12.
90. Valle R, Aspromonte N, Barro S, et al. The NT-proBNP assay identifies very elderly nursing home residents suffering from pre-clinical heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005 Jun;7(4):542-51. [Texto completo](#)
91. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Apr 8;301(14):1451-9. [Texto completo](#)
92. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Apr 8;301(14):1439-50. [Texto completo](#)
93. Smart N. Exercise training for heart failure patients with and without systolic dysfunction: an evidence-based analysis of how patients benefit. *Cardiol Res Pract.* 2010 Sep 30;2011:837238. [Texto completo](#)
94. Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, et al; Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2010 Aug 25;341:c4130.
95. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009 Jun 2;150(11):784-94.
96. Flannery G, Gehrig-Mills R, Billah B, et al. Analysis of randomized controlled trials on the effect of magnitude of heart rate reduction on clinical outcomes in patients with systolic chronic heart failure receiving beta-blockers. *Am J Cardiol.* 2008 Mar 15;101(6):865-9.
97. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et al. Comparison of the beneficial effect of beta-blockers on mortality in patients with ischaemic or non-ischaemic systolic heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2007 Nov;9(11):1136-9. [Texto completo](#)
98. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007 Feb;28(4):457-62. [Texto completo](#)
99. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jun 20;69(24):2885-96. [Texto completo](#)
100. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: an AF-CHF substudy. *JACC Heart Fail.* 2017 Feb;5(2):99-106. [Texto completo](#)

101. Heran BS, Musini VM, Bassett K, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;(4):CD003040. [Texto completo](#)
102. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. Ann Intern Med. 2004 Nov 2;141(9):693-704. [Erratum in: Ann Intern Med. 2005 Mar 1;142(5):391.]
103. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. J Am Coll Cardiol. 2004 Jun 2;43(11):2022-7. [Texto completo](#)
104. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001 Dec 6;345(23):1667-75. [Texto completo](#)
105. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):767-71.
106. Weir RA, McMurray JJ, Puu M, et al. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. Eur J Heart Fail. 2008 Feb;10(2):157-63. [Texto completo](#)
107. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, et al. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. Eur Heart J. 2015 Apr 14;36(15):915-23. [Texto completo](#)
108. European Medicines Agency. PRAC recommends against combined use of medicines affecting the renin-angiotensin (RAS) system. Apr 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
109. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, et al. Aliskiren, enalapril, or aliskiren and enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2016 Apr 21;374(16):1521-32. [Texto completo](#)
110. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. [Texto completo](#)
111. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018 Jun 1;3(6):498-505.
112. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J. 2015 Aug 7;36(30):1990-7. [Texto completo](#)
113. Carson P, Ziesche S, Johnson G, et al; Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. J Card Fail. 1999 Sep;5(3):178-87.



114. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2049-57. [Texto completo](#)
115. Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 28;(3):CD003336. [Texto completo](#)
116. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1859-69. [Texto completo](#)
117. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2667-77. [Texto completo](#)
118. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail*. 2013 May;15(5):551-9. [Texto completo](#)
119. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH, et al. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015 Jul 21;36(28):1831-8. [Texto completo](#)
120. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015 Aug 30;351:h4451. [Texto completo](#)
121. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1091-9. [Texto completo](#)
122. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, et al. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):1643-50.
123. National Institute for Health and Care Excellence. Ivabradine for treating chronic heart failure. Nov 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
124. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol*. 2013 Feb;29(2):168-81.
125. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Jul;22(1):21-31. [Texto completo](#)
126. 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 Jan;35(1):1-23.
127. Mehra MR, Kobashigawa JA. Advances in heart and lung transplantation 2004: report from the 24th International Society for Heart and Lung Transplantation Annual Meeting, San Francisco, 21-24 April 2004. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Aug;23(8):925-30.
128. Miller LW. Listing criteria for cardiac transplantation: results of an American Society of Transplant Physicians-National Institutes of Health conference. *Transplantation*. 1998 Oct 15;66(7):947-51.



129. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. [Texto completo](#)
130. Jarcho JA. Biventricular pacing. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):288-94.
131. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50. [Texto completo](#)
132. De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation: COMPANION trial sub-study. *J Card Fail*. 2008 Feb;14(1):9-18.
133. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 2;52(23):1834-43. [Texto completo](#)
134. Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, et al. Quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Sep 4;359(10):999-1008. [Texto completo](#)
135. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, et al. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail*. 2011 Oct;17(10):860-6.
136. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jun;14(6):628-34. [Texto completo](#)
137. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):873-80. [Texto completo](#)
138. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation*. 2000 Dec 19;102(25):3053-9.
139. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845-53. [Texto completo](#)
140. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail*. 2001 Aug;3(4):481-9. [Texto completo](#)
141. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006 Aug;27(16):1928-32. [Texto completo](#)

142. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005 Mar 2;7(2):243-51. [Texto completo](#)
143. Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J.* 2005 Dec;26(24):2681-8. [Texto completo](#)
144. Ellenbogen KA, Wood MA, Klein HU. Why should we care about CARE-HF? *J Am Coll Cardiol.* 2005 Dec 20;46(12):2199-203. [Texto completo](#)
145. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1):18-25.
146. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005 Mar 2;7(2):205-14. [Texto completo](#)
147. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14;352(15):1539-49. [Texto completo](#)
148. Cleland JG, Calvert MJ, Verboven Y, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on long-term quality of life: an analysis from the CARDiac Resynchronisation-Heart Failure (CARE-HF) study. *Am Heart J.* 2009 Mar;157(3):457-66.
149. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2009 May;11(5):480-8. [Texto completo](#)
150. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, et al. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Aug 5;52(6):438-45. [Texto completo](#)
151. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation.* 2007 Jan 16;115(2):204-12.
152. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Nov 10;54(20):1837-46. [Texto completo](#)
153. Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al. REVERSE study: CRT produces long-term improvements in disease progression in mildly symptomatic heart failure patients. Five-year results from the RESynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction study. Paper presented at: European Society of Cardiology Congress 2012. 27 August 2012. Munich, Germany.
154. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, et al. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012 Nov 27;126(22):2648-67. [Texto completo](#)

155. Zwisler AD, Soja AM, Rasmussen S, et al. Hospital-based comprehensive cardiac rehabilitation versus usual care among patients with congestive heart failure, ischemic heart disease, or high risk of ischemic heart disease: 12-month results of a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2008 Jun;155(6):1106-13.
156. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):7-13.
157. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215-25. [Texto completo](#)
158. Triposkiadis F, Giamouzis G, Kelepeshis G, et al. Acute hemodynamic effects of moderate doses of nebivolol versus metoprolol in patients with systolic heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007 Feb;45(2):71-7.
159. Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, et al. Double-blind comparison of captopril alone against frusemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet*. 1987 Sep 26;2(8561):709-11.
160. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA*. 1988 Jan 22-29;259(4):539-44.
161. Wilson JR, Reichel N, Dunkman WB, et al. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med*. 1981 Feb;70(2):234-9.
162. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 1999 May 25;99(20):2652-7.
163. Elkayam U, Karaalp IS, Wani OR, et al. The role of organic nitrates in the treatment of heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999 Jan-Feb;41(4):255-64.
164. Watanabe H, Kakiyama M, Ohtsuka S, et al. Preventive effects of carvedilol on nitrate tolerance - a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study between carvedilol and arotinolol. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1201-6. [Texto completo](#)
165. Watanabe H, Kakiyama M, Ohtsuka S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of carvedilol on the prevention of nitrate tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1194-200. [Texto completo](#)
166. Bauer JA, Fung HL. Concurrent hydralazine administration prevents nitroglycerin-induced hemodynamic tolerance in experimental heart failure. *Circulation*. 1991 Jul;84(1):35-9.
167. Gogia H, Mehra A, Parikh S, et al. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Dec;26(7):1575-80. [Texto completo](#)

168. Fogelman AM, La Mont JT, Finkelstein S, et al. Fallibility of plasma-digoxin in differentiating toxic from non-toxic patients. *Lancet*. 1971 Oct 2;2(7727):727-9.
169. Ingelfinger JA, Goldman P. The serum digitalis concentration - does it diagnose digitalis toxicity? *N Engl J Med*. 1976 Apr 15;294(16):867-70.
170. Jelliffe RW, Brooker G. A nomogram for digoxin therapy. *Am J Med*. 1974 Jul;57(1):63-8.
171. Massie B, Chatterjee K, Werner J, et al. Hemodynamic advantage of combined administration of hydralazine orally and nitrates nonparenterally in the vasodilator therapy of chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1977 Nov;40(5):794-801.
172. Pierpont GL, Cohn JN, Franciosa JA. Combined oral hydralazine-nitrate therapy in left ventricular failure. Hemodynamic equivalency to sodium nitroprusside. *Chest*. 1978 Jan;73(1):8-13.
173. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):634-46.
174. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):196-202.
175. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006 Jul 1;98(1):102-6.
176. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1223-30.
177. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 May 14;172(9):686-94.
178. Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2008 Jan 19;371(9608):228-36.
179. Tritos NA, Danias PG. Growth hormone therapy in congestive heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: a meta-analysis. *Endocr Pract*. 2008 Jan-Feb;14(1):40-9.
180. Le Corvoisier P, Hittinger L, Chanson P, et al. Cardiac effects of growth hormone treatment in chronic heart failure: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):180-5.
181. Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Mar 6;59(10):913-22. [Texto completo](#)

182. Sánchez LA, Guerrero-Beltrán CE, Cordero-Reyes AM, et al. Use of stem cells in heart failure treatment: where we stand and where we are going. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2013 Oct-Dec;9(4):195-200. [Texto completo](#)
183. Fisher SA, Doree C, Mathur A, et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 24;(12):CD007888. [Texto completo](#)
184. Tilemann L, Ishikawa K, Weber T, et al. Gene therapy for heart failure. *Circ Res.* 2012 Mar 2;110(5):777-93. [Texto completo](#)
185. Hammond HK, Penny WF, Traverse JH, et al. Intracoronary gene transfer of adenylyl cyclase 6 in patients with heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016 May 1;1(2):163-71. [Texto completo](#)
186. Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1178-86.
187. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med.* 1998 Nov 19;339(21):1522-33.
188. DeRose JJ, Argenziano M, Sun BC, et al. Implantable left ventricular assist devices: an evolving long-term cardiac replacement therapy. *Ann Surg.* 1997 Oct;226(4):461-70. [Texto completo](#)
189. DeRose JJ Jr, Umana JP, Argenziano M, et al. Implantable left ventricular assist devices provide an excellent outpatient bridge to transplantation and recovery. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Dec;30(7):1773-7. [Texto completo](#)
190. Oz MC, Argenziano M, Catanese KA, et al. Bridge experience with long-term implantable left ventricular assist devices. Are they an alternative to transplantation? *Circulation.* 1997 Apr 1;95(7):1844-52.
191. Mann DL, Willerson JT. Left ventricular assist devices and the failing heart: a bridge to recovery, a permanent assist device, or a bridge too far? *Circulation.* 1998 Dec 1;98(22):2367-9.
192. Helman DN, Addonizio LJ, Morales DL, et al. Implantable left ventricular assist devices can successfully bridge adolescent patients to transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2000 Feb;19(2):121-6.
193. Yacoub MH. A novel strategy to maximize the efficacy of left ventricular assist devices as a bridge to recovery. *Eur Heart J.* 2001 Apr;22(7):534-40. [Texto completo](#)
194. Stevenson LW, Rose EA. Left ventricular assist devices: bridges to transplantation, recovery, and destination for whom? *Circulation.* 2003 Dec 23;108(25):3059-63.
195. Vitali E, Lanfranconi M, Bruschi G, et al. Left ventricular assist devices as bridge to heart transplantation: the Niguarda Experience. *J Card Surg.* 2003 Mar-Apr;18(2):107-13.

196. Topkara VK, Dang NC, Martens TP, et al. Bridging to transplantation with left ventricular assist devices: outcomes in patients aged 60 years and older. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Sep;130(3):881-2. [Texto completo](#)
197. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W, et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Mar;133(3):689-95. [Texto completo](#)
198. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, et al. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. *Ann Thorac Surg.* 1999 Mar;67(3):723-30.
199. Goldstein DJ, Beauford RB. Left ventricular assist devices and bleeding: adding insult to injury. *Ann Thorac Surg.* 2003 Jun;75(6 Suppl):S42-7.
200. Gordon SM, Schmitt SK, Jacobs M, et al. Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2001 Sep;72(3):725-30.
201. Rothenburger M, Schmid C, Huelksen G, et al. Thrombolytic therapy due to thrombus formation associated with left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Dec;24(12):2305.
202. Helman DN, Maybaum SW, Morales DL, et al. Recurrent remodeling after ventricular assistance: is long-term myocardial recovery attainable? *Ann Thorac Surg.* 2000 Oct;70(4):1255-8.
203. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med.* 2006 Nov 2;355(18):1873-84. [Texto completo](#)
204. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 18;51(11):1073-9. [Texto completo](#)
205. Adamson PB, Gold MR, Bennett T, et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with mild to moderate heart failure: results of The Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (REDUCEhf) trial. *Congest Heart Fail.* 2011 Sep-Oct;17(5):248-54. [Texto completo](#)
206. Klein P, Bax JJ, Shaw LJ, et al. Early and late outcome of left ventricular reconstruction surgery in ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Dec;34(6):1149-57. [Texto completo](#)
207. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, et al. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Feb;115(2):381-8. [Texto completo](#)
208. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, et al. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Feb 1;45(3):381-7. [Texto completo](#)
209. Athanasuleas CL, Stanley AW, Jr., Buckberg GD, et al. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction: RESTORE group – Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Apr;37(5):1199-209. [Texto completo](#)



210. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Predicting survival in ambulatory patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. *Am J Cardiol.* 2003 Dec 1;92(11):1350-4.
211. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997 Jun 17;95(12):2660-7.
212. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):1424-33. [Texto completo](#)
213. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA.* 2003 Nov 19;290(19):2581-7.
214. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005 Feb 2;293(5):572-80.
215. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, et al. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med.* 2004 Mar 1;116(5):300-4.
216. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blockers. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Dec;23(12):1414-22.
217. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart.* 2009 Jan;95(1):56-62.
218. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med.* 2008 Aug 11;168(15):1699-704.
219. Castel MA, Magnani S, Mont L, et al. Survival in New York Heart Association class IV heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy compared with patients on optimal pharmacological treatment. *Europace.* 2010 Aug;12(8):1136-40. [Texto completo](#)
220. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation.* 2007 Mar 27;115(12):1563-70.
221. Philbin EF, Santella RN, Rocco TA Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use in older patients with heart failure and renal dysfunction. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Mar;47(3):302-8.
222. Arnold SB, Byrd RC, Meister W, et al. Long-term digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure. *N Engl J Med.* 1980 Dec 18;303(25):1443-8.
223. Turini GA, Waeber B, Brunner HR. The renin-angiotensin system in refractory heart failure: clinical, hemodynamic and hormonal effects of captopril and enalapril. *Eur Heart J.* 1983 Jan;4 (Suppl A):189-97.



224. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J*. 1999 Aug;138(2 Pt 1):285-90.
225. Alpert MA. Cardiovascular factors influencing survival in dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 1996;12:110-9.
226. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998 Aug 27;339(9):584-90. [Texto completo](#)
227. Risler T, Schwab A, Kramer B, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in renal failure. *Cardiology*. 1994;84 (Suppl 2):155-61.
228. Iorio L. Daily hemofiltration in severe heart failure. *Int J Artif Organs*. 1998 Dec;21(12):778-80.
229. Iorio L, Nacca RG, Simonelli R, et al. Daily hemofiltration in severe heart failure. *Miner Electrolyte Metab*. 1999 Jan-Apr;25(1-2):39-42.
230. Iorio L, Simonelli R, Nacca RG, et al. Daily hemofiltration in severe heart failure. *Kidney Int Suppl*. 1997 Jun;59:S62-5.
231. Iorio L, Simonelli R, Nacca RG, et al. The benefits of daily hemofiltration in the management of anuria in patients with severe heart failure (NYHA IV). *Int J Artif Organs*. 1998 Aug;21(8):457-9.
232. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jun 5;39(11):1780-6. [Texto completo](#)
233. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Oct;38(4):955-62. [Texto completo](#)
234. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1737-44.
235. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 1;37(7):1775-80. [Texto completo](#)
236. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):294-9.
237. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):526-35.

238. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014 Jun 14;35(23):1559-67. [Texto completo](#)
239. 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 Aug 22;318(8):713-20. [Texto completo](#)
240. Chaudhry SI, Phillips CO, Stewart SS, et al. Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review. *J Card Fail*. 2007 Feb;13(1):56-62.
241. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, et al. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007 May 5;334(7600):942. [Texto completo](#)
242. 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 Sep;13(9):1028-40. [Texto completo](#)
243. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Feb 19;377(9766):658-66.
244. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 31;(10):CD007228. [Texto completo](#)
245. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, et al. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Dec;1(6):540-7. [Texto completo](#)
246. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011 Apr;13(4):347-57. [Texto completo](#)

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Syed Wamique Yusuf, FACC, FRCPI**

---

Professor of Medicine

Department of Cardiology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: SWY is co-director of the American College of Cardiology annual board review course and in this capacity delivers educational lectures for the board review course.

### // Reconhecimentos:

Dr Syed Wamique Yusuf would like to gratefully acknowledge Dr Andrew R.J. Mitchell, Dr Grigorios Giamouzis, Dr Sonjoy Raja Laskar, and Dr Javed Butler, the previous contributors to this topic. ARJM, GG, SRL, and JB declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **David Leaf, MD, MPH**

---

Professor of Medicine

VA Greater Los Angeles Healthcare System, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: DL declares that he has no competing interests.

#### **Brian Griffin, MD**

---

Director

Cardiovascular Training Program, Cleveland Clinic, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: BG declares that he has no competing interests.

#### **Abdallah Al-Mohammad, MD, FRCP(Edin.), FRCP(Lond.)**

---

Consultant Cardiologist and Heart Failure Lead

Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (Northern General Hospital), Sheffield, UK

DIVULGAÇÕES: AAM has accepted hospitality by NOVARTIS in 2008 to attend the American College of Cardiology meeting in Chicago, and had received honoraria for delivering educational talks before 2008.

AAM is the co-author of the NICE chronic heart failure partial update of the guideline in 2010, and of several related articles.