



Este artigo completo só se encontra disponível na versão eletrónica: [www.revportcardiol.org](http://www.revportcardiol.org)



## Recomendações de 2012 da ESC para o diagnóstico e o tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crónica

### Grupo de Trabalho de 2012 para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca Aguda e Crónica da *European Society of Cardiology*. Desenvolvidas com a colaboração da *Heart Failure Association (HFA)* da ESC.

**Autores / Membros do Grupo de Trabalho:** John J.V. McMurray (Presidente) (Reino Unido)\*, Stamatis Adamopoulos (Grécia), Stefan D. Anker (Alemanha), Angelo Auricchio (Suíça), Michael Bohm (Alemanha), Kenneth Dickstein (Noruega), Volkmar Falk (Suíça), Gerasimos Filippatos (Grécia), Candida Fonseca (Portugal), Miguel Angel Gómez Sánchez (Espanha), Tiny Jaarsma (Suécia), Lars Kober (Dinamarca), Gregory Y. H. Lip (Reino Unido), Aldo Pietro Maggioni (Itália), Alexander Parkhomenko (Ucrânia), Burkert M. Pieske (Áustria), Bogdan A. Popescu (Roménia), Per K. Ronnevik (Noruega), Frans H. Rutten (Países Baixos), Juerg Schwitler (Suíça), Petar Seferovic (Sérvia), Janina Stepinska (Polónia), Pedro T. Trindade (Suíça), Adriaan A. Voors (Países Baixos), Faiez Zannad (França), Andreas Zeiher (Alemanha).

**Comissão da ESC para as recomendações práticas (CPG):** Jeroen J. Bax (Presidente da CPG) (Países Baixos), Helmut Baumgartner (Alemanha), Claudio Ceconi (Itália), Veronica Dean (França), Christi Deaton (Reino Unido), Robert Fagard (Bélgica), Christian Funck-Brentano (França), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Países Baixos), Paulus Kirchhof (Alemanha/Reino Unido), Juhani Knuuti (Finlândia), Philippe Kolh (Bélgica), Theresa McDonagh (Reino Unido), Cyril Moulin (França), Bogdan A. Popescu (Roménia), Zeljko Reiner (Croácia), Udo Sechtem (Alemanha), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polónia), Adam Torbicki (Polónia), Alec Vahanian (França), Stephan Windecker (Suíça).

**Revisores do documento:** Theresa McDonagh (Coordenador de co-revisão do CPG) (Reino Unido), Udo Sechtem (Coordenador de co-revisão do CPG) (Alemanha), Luis Almenar Bonet (Espanha), Panayiotis Avraamides (Chipre), Hisham A. Ben Lamin (Líbia), Michele Brignole (Itália), Antonio Coca (Espanha), Peter Cowburn (Reino Unido), Henry Dargie (Reino Unido), Perry Elliott (Reino Unido), Frank Arnold Flachskampf (Suécia), Guido Francesco Guida

\*Autor para correspondência. Presidente: Professor John J.V. McMurray, University of Glasgow G12 8QQ, Reino Unido. Telef: + 44 141 330 3479, Fax: + 44 141 330 6955, E-mail: [john.mcmurray@glasgow.ac.uk](mailto:john.mcmurray@glasgow.ac.uk)

Outras entidades da ESC que participaram na elaboração deste documento:

Associações: *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*, *European Association of Echocardiography (EAE)*, *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*

Grupos de Trabalho: Cuidados Cardíacos Agudos, Farmacologia Cardiovascular e Terapêutica Farmacológica, Cirurgia Cardiovascular, Cardiopatia Congénita no Adulto, Hipertensão e o Coração, Doenças Miocárdicas e Pericárdicas, Circulação Pulmonar e Função Ventricular Direita, Trombose, Doença Valvular Cardíaca

Conselhos: Imagiologia Cardiovascular, Enfermagem Cardiovascular e Profissões Associadas, Prática de Cardiologia, Cuidados Primários Cardiovasculares

O conteúdo destas Recomendações da *European Society of Cardiology (ESC)* foi publicado apenas para uso pessoal e educativo. Não é autorizado o seu uso comercial. Nenhuma parte das Recomendações da ESC pode ser traduzida ou reproduzida sob qualquer forma sem a autorização por escrito da ESC. A autorização pode ser obtida mediante apresentação de um pedido por escrito dirigido à Oxford University Press, ao editor do *European Heart Journal* e ao responsável por dar essa autorização em nome da ESC.

**Renúncia de responsabilidade.** As Recomendações da ESC expressam a opinião da ESC e foram elaboradas após cuidadosa consideração das evidências disponíveis à data da sua redação. Os profissionais de saúde são encorajados a tê-las em consideração no exercício da sua avaliação clínica. No entanto, as recomendações não se devem sobrepor à responsabilidade individual dos profissionais de saúde de tomarem as decisões ajustadas com base nas circunstâncias específicas dos doentes de forma individualizada, de mútuo acordo com cada doente e, se for caso disso e exigido, com o representante ou encarregado do doente. Cabe igualmente ao profissional de saúde verificar as regras e regulamentos aplicáveis aos medicamentos e dispositivos médicos à data da prescrição do tratamento.

© *The European Society of Cardiology* 2012. Todos os direitos reservados. Qualquer pedido de autorização deve ser dirigido por e-mail para o seguinte endereço: [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org) 0870-2551/\$ - see front matter. Edição portuguesa da obra em inglês: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 (version 2012). © da Edição Original, ESC 2012. © da Edição Portuguesa, Sociedade Portuguesa de Cardiologia, 2013.

Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved. Todos os direitos reservados. Não poderá reproduzir-se a presente edição na totalidade ou em parte, armazenar-se sob qualquer sistema de recuperação ou transmitir-se por qualquer procedimento eletrónico ou mecânico, incluindo fotocópia, sem autorização escrita do titular do copyright.

(Itália), Suzanna Hardman (Reino Unido), Bernard Jung (França), Bela Merkely (Hungria), Christian Mueller (Suíça), John N. Nanas (Grécia), Olav Wendelboe Nielsen (Dinamarca), Stein Ørn (Noruega), John T. Parisis (Grécia), Piotr Ponikowski (Polónia).

A filiação dos autores e revisores encontra-se disponível no sítio da Internet da ESC [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

### Palavras-chave

Insuficiência cardíaca • Peptídeos natriuréticos • Fração de ejeção • Sistema renina-angiotensina • Betabloqueadores • Digitálico • Transplante

## Índice

Abreviaturas e acrónimos .....	e81	7.2 Tratamentos recomendados em potencialmente todos os doentes com insuficiência cardíaca sistólica ..	e96
1. Preâmbulo .....	e83	7.2.1 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores .....	e96
2. Introdução .....	e84	7.2.2 Antagonistas dos receptores mineralocorticóides/aldosterona .....	e99
3. Definição e diagnóstico .....	e84	7.2.3 Outros tratamentos recomendados em doentes seleccionados com insuficiência cardíaca sistólica .....	e101
3.1 Definição de insuficiência cardíaca .....	e84	7.2.4 Antagonistas dos receptores da angiotensina .....	e101
3.2 Terminologia relacionada com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo .....	e84	7.2.5 Ivabradina .....	e101
3.3 Terminologia relacionada com o curso de tempo da insuficiência cardíaca .....	e85	7.2.6 Digoxina e outros glicosídeos digitálicos .....	e102
3.4 Terminologia relacionada com a gravidade sintomática da insuficiência cardíaca .....	e85	7.2.7 Combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida .....	e102
3.5 Epidemiologia, etiologia, fisiopatologia e história natural da insuficiência cardíaca .....	e86	7.2.8 Ácidos gordos polinsaturados de omega-3 .....	e102
3.6 Diagnóstico de insuficiência cardíaca .....	e86	7.3 Tratamentos não recomendados (benefício não comprovado) .....	e103
3.6.1 Sintomas e sinais .....	e86	7.3.1 Inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A («estatinas») .....	e103
3.6.2 Testes de diagnóstico gerais em doentes com suspeita de insuficiência cardíaca .....	e87	7.3.2 Inibidores da renina .....	e103
3.6.3 Investigações iniciais essenciais: ecocardiograma, eletrocardiograma e testes laboratoriais .....	e87	7.3.3 Anticoagulantes orais .....	e103
3.6.4 Peptídeos natriuréticos .....	e87	7.4 Tratamentos não recomendados (podem provocar lesões) .....	e103
3.6.5 Radiografia torácica .....	e89	7.5 Diuréticos .....	e104
3.6.6 Testes laboratoriais de rotina .....	e89	8. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (insuficiência cardíaca diastólica) .....	e104
3.6.7 Algoritmo para o diagnóstico de insuficiência cardíaca .....	e91	9. Tratamento não cirúrgico com dispositivos da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (insuficiência cardíaca sistólica) .....	e105
4. O papel das imagens cardíacas na avaliação de doentes com suspeita ou confirmação de insuficiência cardíaca .....	e92	9.1 Cardioversores desfibriladores implantáveis .....	e105
4.1 Ecocardiografia .....	e92	9.1.1 Prevenção secundária de morte súbita cardíaca .....	e105
4.1.1 Avaliação da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo .....	e92	9.1.2 Prevenção primária de morte súbita cardíaca .....	e105
4.1.2 Avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo .....	e92	9.2 Terapêutica de Ressincronização Cardíaca .....	e106
4.2 Ecocardiografia transesofágica .....	e92	9.2.1 Recomendações para terapêutica de ressincronização cardíaca com forte evidência .....	e107
4.3 Ecocardiografia de esforço .....	e94	9.2.2 Recomendações para terapêutica de ressincronização cardíaca com evidência pouco clara .....	e107
4.4 Ressonância magnética cardíaca .....	e94	10. Arritmia, bradicardia e bloqueio aurículoventricular em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada .....	e108
4.5 Tomografia computadorizada por emissão de fóton único e ventriculografia com radionuclídeos .....	e95	10.1 Fibrilhação auricular .....	e108
4.6 Tomografia por emissão de positrões .....	e95	10.1.1 Controlo da frequência ventricular .....	e108
4.7 Angiografia coronária .....	e95	10.1.2 Controlo do ritmo .....	e110
4.8 Tomografia computadorizada cardíaca .....	e95	10.1.3 Profilaxia do tromboembolismo .....	e110
5. Outras investigações .....	e96	10.2 Arritmias ventriculares .....	e111
5.1 Cateterismo cardíaco e biópsia endomiocárdica .....	e96	10.3 Bradicardia sintomática e bloqueio aurículoventricular .....	e111
5.2 Prova de esforço .....	e96		
5.3 Análises genéticas .....	e96		
5.4 Monitorização eletrocardiográfica de ambulatório .....	e96		
6. Prognóstico .....	e96		
7. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (insuficiência cardíaca sistólica) ..	e96		
7.1 Objetivos no tratamento da insuficiência cardíaca .....	e96		

**II. Importância e tratamento de outras co-morbilidades na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.** e113

II.1 Insuficiência cardíaca e co-morbilidades ..... e113

II.2 Anemia ..... e113

II.3 Angina ..... e113

II.4 Asma: ver doença pulmonar obstrutiva crónica ..... e113

II.5 Caquexia ..... e113

II.6 Cancro ..... e113

II.7 Doença pulmonar obstrutiva crónica ..... e113

II.8 Depressão ..... e114

II.9 Diabetes ..... e114

II.10 Disfunção erétil ..... e115

II.11 Gota ..... e115

II.12 Hiperlipidemia ..... e115

II.13 Hipertensão ..... e115

II.14 Deficiência de ferro ..... e116

II.15 Disfunção renal e síndrome cardiorenal ..... e116

II.16 Obesidade ..... e116

II.17 Obstrução prostática ..... e116

II.18 Disfunção renal ..... e116

II.19 Perturbação do sono e perturbação respiratória durante o sono ..... e116

**12. Insuficiência cardíaca aguda** ..... e116

12.1 Avaliação inicial e monitorização dos doentes ..... e117

12.2 Tratamento da insuficiência cardíaca aguda ..... e117

12.2.1 Terapêutica farmacológica ..... e117

12.2.2 Terapêutica não farmacológica/sem dispositivos ..... e119

12.3 Monitorização invasiva ..... e123

12.3.1 Linha intra-arterial ..... e123

12.3.2 Cateterização da artéria pulmonar ..... e123

12.4 Monitorização após a estabilização ..... e123

12.5 Outras avaliações em doentes hospitalizados ..... e123

12.6 Estado adequado para a alta ..... e123

12.7 Populações especiais ..... e123

12.7.1 Doentes com síndrome coronária aguda concomitante ..... e123

12.7.2 Falência ventricular direita isolada ..... e124

12.7.3 Insuficiência cardíaca aguda com «síndrome cardiorenal» ..... e124

12.7.4 Insuficiência cardíaca aguda perioperatória ..... e124

12.7.5 Cardiomiopatia periparto ..... e124

12.7.6 Doença cardíaca congénita no adulto ..... e124

**13. Cirurgia e revascularização coronária, incluindo cirurgia valvular, dispositivos de assistência ventricular e transplante** ..... e124

13.1 Revascularização coronária ..... e124

13.2 Reconstrução ventricular ..... e125

13.3 Cirurgia valvular ..... e125

13.3.1 Estenose aórtica ..... e125

13.3.2 Regurgitação aórtica ..... e125

13.3.3 Regurgitação mitral ..... e125

13.4 Transplante cardíaco ..... e126

13.5 Suporte circulatório mecânico (MCS) ..... e126

13.5.1 Insuficiência cardíaca em fase terminal ..... e127

13.5.2 Insuficiência cardíaca aguda ..... e127

**14. Abordagem holística, incluindo programas de exercício físico e de gestão multidisciplinar, monitorização do doente e cuidados paliativos** ..... e128

14.1 Exercício físico ..... e128

14.2 Organização dos cuidados e programas de tratamento multidisciplinar ..... e129

14.3 Medição seriada de péptidos natriuréticos ..... e130

14.4 Monitorização remota (através de um dispositivo implantado) ..... e130

14.5 Monitorização remota (sem dispositivo implantado) ..... e130

14.6 Apoio telefónico estruturado ..... e130

14.7 Cuidados paliativos/de suporte/em fim de vida ..... e130

**15. Lacunas nas evidências** ..... e130

15.1 Diagnóstico ..... e131

15.2 Comorbilidades ..... e131

15.3 Terapêutica não farmacológica e não interventiva ..... e131

15.4 Terapêutica farmacológica ..... e131

15.5 Dispositivos ..... e131

15.6 Insuficiência cardíaca aguda ..... e131

15.7 Cuidados em fim de vida ..... e131

**Referências bibliográficas** ..... e131

Anexo: estão disponíveis seis quadros (3,10,11,12,13,15) no sítio da Internet da ESC [www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/acute-chronic-heart-failure.aspx](http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/acute-chronic-heart-failure.aspx) designados como «Quadros Web» ao longo do documento.

## Abreviaturas e acrónimos

AE	aurícula esquerda
AIRE	<i>Acute Infarction Ramipril Efficacy</i>
ARM	antagonista dos receptores mineralocorticóides
ATLAS	<i>Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival</i>
AV	aurículo-ventricular
AVP	vasopressina arginina
b.p.m.	batimentos por minuto
BCC	bloqueadores dos canais de cálcio
BEAUTIFUL	<i>MorBidity-mortality EvAIUaTion of the I<sub>f</sub> inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction</i>
BEST	<i>Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial</i>
BNP	peptídeo natriurético do tipo-B
BRE	bloqueio do ramo esquerdo
CABG	<i>bypass</i> coronário
CARE-HF	<i>Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study</i>
CCA	cardiopatía congénita no adulto
CDI	cardioversor desfibrilhador implantável
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Insuficiência cardíaca, hipertensão, idade ≥ 75 (2 pontos), diabetes, AVC (duplicado) – doença vascular, idade 65 - 74 e género (2 pontos)
CHARM	<i>Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity</i>
CIBIS II	<i>Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II</i>
COMET	<i>Carvedilol or Metoprolol European Trial</i>
COMPANION	<i>Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure</i>
CONSENSUS	<i>Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study</i>
COPERNICUS	<i>Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival</i>
CORONA	<i>Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure</i>

CPAP	pressão contínua positiva das vias aéreas	MCS	suporte circulatório mecânico
CRT	terapêutica de ressincronização cardíaca	MERIT-IC	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure
CRT-D	terapêutica de ressincronização cardíaca-desfibrilhador	MR-proANP	meio regional do peptídeo natriurético auricular (ou tipo-A)
CRT-P	terapêutica de ressincronização cardíaca-pacemaker	MUSTIC	<i>Multisite Stimulation in Cardiomyopathies</i>
DABi	dispositivo de assistência biventricular	NIPPV	ventilação não invasiva de pressão positiva
DAC	doença das artérias coronárias	NNT	número necessário tratar
DAVE	dispositivo de assistência ventricular esquerda	NSAID	anti-inflamatório não esteróide
DEFINITE	<i>Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation</i>	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
DIG	<i>Digitalis Investigation Group</i>	OPTIMAAL	<i>Optimal Therapy in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan</i>
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crónica	PEP-CHF	<i>Perindopril for Elderly People with Chronic Heart failure</i>
DT	doppler tecidual	PET	tomografia por emissão de positrões
e.v.	endovenoso	PPC	ponte para a candidatura
ECA	enzima conversora da angiotensina	PPD	ponte para a decisão
ECG	eletrocardiograma	PPR	ponte para a recuperação
ECMO	oxigenação por membrana extracorporeal	PPT	ponte para o transplante
ELITE II	<i>Second Evaluation of Losartan in the Elderly Trial</i>	PUFA	ácidos gordos polinsaturados ( <i>polyunsaturated fatty acids</i> )
EMPHASIS-HF	<i>Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure</i>	RAFT	<i>Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial</i>
ETE	ecocardiograma transesofágico	RALES	<i>Randomised Aldactone Evaluation Study</i>
FA	fibrilhação auricular	RAR	redução absoluta do risco
FA-ICC	Fibrilhação Auricular e Insuficiência Cardíaca Congestiva	RCT	ensaio clínico controlado aleatorizado
FE	fração de ejeção	RMC	ressonância magnética cardíaca
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo	RRR	redução do risco relativo
GISSI-HF	<i>Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-Heart Failure</i>	SAVE	<i>Survival and Ventricular Enlargement</i>
HAS-BLED	Hipertensão, função renal/hepática anormal (1 ponto cada), AVC, história ou predisposição de hemorragia, INR lábil, idoso (> 0,65), fármacos/álcool concomitantemente (1 ponto cada)	SCD-HeFT	<i>Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial</i>
HEAAL	<i>Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan</i>	SENIORS	<i>Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure</i>
HF-ACTION	<i>Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training</i>	SHIFT	<i>Systolic Heart failure treatment with the I<sub>f</sub> inhibitor ivabradine Trial</i>
H-ISDN	hidralazina e dinitrato de isossorbido	SOLVD	<i>Studies of Left Ventricular Dysfunction</i>
IABP	balão intra-aórtico	SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único
IC	insuficiência cardíaca	STICH	<i>Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure</i>
ICA	insuficiência cardíaca aguda	TAC	tomografia axial computadorizada
IC-FEP	insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	TAPSE	excursão sistólica do plano do anel tricúspide
IC-FER	insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	TCMD	tomografia computadorizada multidetector
I-PRESERVE	<i>Irbesartan in heart failure with preserved systolic function</i>	TD	terapêutica definitiva
MADIT-II	<i>Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II</i>	TFG	taxa de filtração glomerular
		TFGe	taxa de filtração glomerular estimada
		TRACE	<i>TRAndolapril Cardiac Evaluation</i>
		Val-HeFT	<i>Valsartan Heart Failure Trial</i>
		VALIANT	<i>Valsartan In Acute myocardial infarction</i>
		VE	ventrículo esquerdo
		VO <sub>2</sub>	consumo de oxigénio máximo

## I. Preâmbulo

As Recomendações resumem e avaliam todas as evidências disponíveis na data de elaboração do documento, em relação a determinada questão com vista a ajudar os médicos a seleccionar as estratégias de tratamento que melhor se ajustam a determinado doente, com uma patologia específica, tendo em conta não só o impacto sobre os resultados, mas também a relação risco-benefício de um diagnóstico ou procedimento terapêutico específico. As Recomendações não se destinam a substituir, mas sim a complementar, os manuais e abrangem os principais temas do programa da *European Society of Cardiology* (ESC). As Recomendações devem ajudar os médicos a tomar decisões na sua prática clínica diária. No entanto, as decisões finais relativas a um doente específico devem ser tomadas pelo(s) médico(s) responsável(is).

Nos últimos anos têm sido publicadas várias Recomendações pela ESC e por outras sociedades e organizações. Devido ao seu impacto na prática clínica, foram estabelecidos critérios de qualidade para a elaboração das recomendações com o intuito de tornar todas as decisões transparentes para o utilizador. Consulte as recomendações relativas à elaboração e publicação de Recomendações da ESC no sítio

(<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). As Recomendações da ESC representam a posição oficial da ESC sobre um determinado tópico e são atualizadas regularmente.

Os membros deste Grupo de Trabalho foram selecionados pela ESC para representar todos os profissionais envolvidos nos cuidados médicos de doentes com esta patologia. Foram selecionados especialistas nesta área, os quais realizaram uma análise completa das evidências publicadas para o diagnóstico, tratamento e/ou prevenção de uma determinada doença de acordo com a política da Comissão da ESC para as recomendações práticas (CPG). Foi efetuada uma avaliação crítica dos processos de diagnóstico e terapêuticos, incluindo a avaliação da relação risco-benefício. Sempre que havia dados disponíveis, foram também incluídas perspectivas de resultados clínicos. O nível de evidência e a força das recomendações relativamente a determinada opção de tratamento foram ponderados e classificados de acordo com escalas pré-definidas, conforme apresentado nos Quadros A e B.

Os especialistas das equipas de redação e revisão preencheram formulários de declarações de interesses sobre todas as relações que possam ser consideradas como fontes reais ou possíveis de

**Quadro A** Classes de recomendações

Classes de recomendações	Definição	Denominação sugerida
<b>Classe I</b>	<b>Evidência e/ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento é benéfico, útil e eficaz.</b>	<b>É recomendado/ É indicado</b>
<b>Classe II:</b>	<b>Evidências contraditórias e/ou divergências de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento.</b>	
<i>Classe IIa</i>	<i>Níveis de evidência/opiniões a favor da utilidade/eficácia.</i>	<b>Deve ser considerado</b>
<i>Classe IIb</i>	<i>Utilidade/eficácia pouco comprovada por evidências/opiniões.</i>	<b>Pode ser considerado</b>
<b>Classe III</b>	<b>Evidência ou consenso geral de que determinado tratamento ou procedimento não é útil/eficaz e que pode ser prejudicial em certas situações.</b>	<b>Não é recomendado</b>

**Quadro B** Níveis de evidência

<b>Nível de Evidência A</b>	<b>Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.</b>
<b>Nível de Evidência B</b>	<b>Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou de estudos alargados não aleatorizados.</b>
<b>Nível de Evidência C</b>	<b>Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.</b>

conflitos de interesse. Estes formulários foram compilados num só ficheiro e podem ser encontrados no sítio da Internet da ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Quaisquer alterações nas declarações de interesses que surjam durante o período de redação devem ser comunicadas à ESC e atualizadas. O Grupo de Trabalho foi financiado na íntegra pela ESC, sem qualquer envolvimento da indústria da saúde.

Cabe à CPG da ESC para as Recomendações Práticas acompanhar e coordenar a preparação das novas Recomendações produzidas por grupos de trabalho, grupos de peritos ou painéis de consenso. A Comissão é igualmente responsável por apoiar o processo destas Recomendações. As Recomendações da ESC são submetidas a uma revisão minuciosa pela CPG e por peritos externos. Após as revisões adequadas, são aprovadas por todos os peritos do Grupo

de Trabalho. O documento finalizado é aprovado pela CPG para publicação no *European Heart Journal*.

A tarefa da elaboração das Recomendações da ESC integra não só conclusões das mais recentes investigações, mas também a criação de ferramentas educativas e programas de implementação das recomendações. Para implementar as recomendações, são elaboradas versões das recomendações de bolso resumidas, diapositivos resumidos, folhetos com mensagens essenciais e uma versão eletrónica para aplicações digitais (smartphones, etc.). Estas versões são resumidas e, por conseguinte, caso seja necessário, deve sempre consultar-se a versão de texto integral que é disponibilizada gratuitamente no sítio da Internet da ESC. As Sociedades Nacionais da ESC são encorajadas a aprovar, traduzir e implementar as Recomendações da ESC. São necessários programas de implementação, uma vez que está comprovado que a evolução da doença pode ser influenciada de forma positiva pela aplicação minuciosa das recomendações clínicas.

São necessários inquéritos e registos para verificar se as recomendações são cumpridas na prática real diária, fechando, assim, o círculo constituído pela investigação clínica, a elaboração de recomendações e a implementação das mesmas na prática clínica.

No entanto, as recomendações não se devem sobrepor à responsabilidade individual dos profissionais de saúde de tomarem as decisões adequadas, com base nas circunstâncias específicas dos doentes de forma individualizada, de mútuo acordo com cada doente e, se for caso disso e exigido, com o representante ou encarregado do doente. Cabe igualmente ao profissional de saúde consultar as regras e regulamentos aplicáveis aos medicamentos e dispositivos médicos na data de prescrição do tratamento.

## 2. Introdução

O presente documento visa fornecer recomendações práticas para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca (IC). As principais alterações relativamente às recomendações de 2008<sup>1</sup> são:

- (i) uma expansão da indicação para os antagonistas dos receptores mineralocorticóides (aldosterona) (MRAs);
- (ii) uma nova indicação para a ivabradina (inibidor do nó sinusal);
- (iii) uma indicação alargada para a terapêutica de ressincronização cardíaca (CRT);
- (iv) nova informação sobre o papel da revascularização coronária na IC;
- (v) reconhecimento da utilização crescente de dispositivos de assistência ventricular; e
- (vi) a emergência das implantações valvulares percutaneas.

Existem também alterações na estrutura e formato das recomendações. As recomendações terapêuticas apresentam agora o efeito do tratamento apoiado pela classe e nível de recomendação sob a forma de um quadro. No caso da insuficiência cardíaca crónica devido a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), as recomendações focam os resultados de mortalidade e morbidade. Foram fornecidos resumos detalhados sobre as evidências principais que apoiam os tratamentos geralmente recomendados. É fornecida orientação prática sobre a utilização dos diuréticos e medicamentos modificadores da doença mais importantes. Sempre que possível, outras recomendações relevantes, declarações de consenso e documentos de posição foram citados para evitar que o texto fosse desnecessariamente extenso. Todos os quadros devem ser lidos juntamente com o texto adjunto e não isoladamente.

## 3. Definição e diagnóstico

### 3.1 Definição de insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca pode definir-se como uma anomalia na estrutura ou na função cardíaca, que resulta na incapacidade do coração de fornecer oxigénio a uma taxa ideal para corresponder às exigências dos tecidos metabolizadores, apesar das pressões de enchimento normais (ou apenas à custa do aumento das pressões de enchimento).<sup>1</sup> Para a finalidade destas recomendações, a IC é definida, clinicamente, como uma síndrome na qual os doentes têm sintomas típicos (por exemplo, dispneia, edema maleolar e fadiga) e sinais (por exemplo, turgescência venosa jugular, crepitações pulmonares e área de impulso máximo deslocada) resultantes de uma anomalia na função ou estrutura cardíaca. O diagnóstico da IC pode ser difícil (ver a Secção 3.6). Muitos dos sintomas da IC não são discriminatórios e, por conseguinte, têm um valor de diagnóstico limitado.<sup>2,6</sup> Muitos dos sinais da IC resultam da retenção de água e sódio e solucionam-se rapidamente com terapêutica diurética, ou seja, podem não se verificar em doentes que recebam esse tratamento. Assim, a demonstração de uma causa cardíaca subjacente é fulcral para o diagnóstico da IC (ver a Secção 3.6). Normalmente, é uma doença do miocárdio que causa disfunção ventricular sistólica. No entanto, as anomalias da função diastólica ventricular ou das válvulas, pericárdio, endocárdio, do ritmo cardíaco e condução também podem causar IC (e pode haver mais do que uma anomalia) (ver a Secção 3.5). A identificação do problema cardíaco subjacente também é fulcral por motivos terapêuticos, pois a patologia exata determina o tratamento específico usado (por exemplo, cirurgia valvular para doenças valvulares, terapêutica farmacológica específica para disfunção sistólica do VE, etc.).

### 3.2 Terminologia relacionada com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo

A terminologia principal utilizada para descrever a IC é histórica e baseia-se na medição da fração de ejeção do VE (FE). Matematicamente, a FE é o volume de ejeção (ou seja, o volume diastólico final menos o volume sistólico final) dividido pelo volume diastólico final. Em doentes com contração e esvaziamento reduzidos do ventrículo esquerdo (ou seja, disfunção sistólica), o volume de ejeção é mantido através de um aumento no volume diastólico final (porque o ventrículo esquerdo dilata), ou seja, o coração ejeta uma fração mais pequena de um volume maior. Quanto mais grave é a disfunção sistólica, mais a FE é reduzida relativamente ao normal e, habitualmente, maiores são os volumes diastólico final e sistólico final.

A FE é considerada importante na IC, não apenas devido à sua importância prognóstica (quanto mais baixa for a FE, menor será a sobrevida), mas também porque a maioria dos ensaios clínicos seleccionaram doentes com base na FE (habitualmente medida utilizando uma técnica de radionuclídeos ou ecocardiografia). Os ensaios principais em doentes com IC e uma FE reduzida (IC-FER), ou «IC sistólica», incluíram principalmente doentes com uma FE  $\leq 35\%$  e, até à data, apenas nestes doentes foram demonstradas terapêuticas eficazes.

Outros ensaios, mais recentes, incluíram doentes com IC e uma FE  $> 40\text{--}45\%$  e nenhuma outra anomalia cardíaca causal (como doença pericárdica ou valvular). Alguns destes doentes não tinham uma FE completamente normal (normalmente considerada  $> 50\%$ ), mas também não tinham uma redução grave na função sistólica. Devido a este facto, o termo IC com FE «preservada» (IC-FEP) foi criado para descrever estes doentes. Os doentes com uma FE

**Quadro 1 Diagnóstico de insuficiência cardíaca**

O diagnóstico confirmado de IC-FER terá de cumprir três condições:

1. Sintomas típicos de IC
2. Sinais típicos de IC<sup>a</sup>
3. FEVE reduzida

O diagnóstico confirmado de IC-FEP terá de cumprir quatro condições:

1. Sintomas típicos de IC
2. Sinais típicos de IC<sup>a</sup>
3. FEVE normal ou apenas ligeiramente reduzida e VE não dilatado
4. Doença cardíaca estrutural relevante (hipertrofia do VE/ aumento da AE) e/ou disfunção diastólica (ver a Secção 4.1.2)

IC = insuficiência cardíaca; IC-FEP = insuficiência cardíaca e fração de ejeção «preservada»; IC-FER = insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida; AE = aurícula esquerda; VE = ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.  
<sup>a</sup>Pode não haver sinais nas fases iniciais da IC (especialmente na IC-FEP) e em doentes tratados com diuréticos (ver a Secção 3.6).

dentro dos limites 35-50% representam, assim, uma «área cinzenta» e muito provavelmente têm em primeiro lugar disfunção sistólica ligeira. O diagnóstico da IC-FEP é mais difícil do que o diagnóstico da IC-FER, porque é em grande medida um diagnóstico de exclusão, ou seja devem eliminar-se potenciais causas não cardíacas dos sintomas do doente (como anemia ou doença pulmonar crónica) (Quadro 1).<sup>7,8</sup> Normalmente estes doentes não têm um coração dilatado e muitos têm um aumento na espessura da parede do VE e um aumento da dimensão auricular esquerda (AE). A maioria apresenta evidências de disfunção diastólica (ver a Secção 4.1.2), que é geralmente aceite como a causa provável de IC nestes doentes (motivo do termo «IC diastólica»).7,8

É importante notar que os valores de FE e os níveis normais dependem da técnica de imagiologia utilizada, do método de análise e do operador. Outras medições mais sensíveis da função sistólica podem demonstrar anomalias em doentes com uma FE preservada ou, inclusivamente, normal (ver a Secção 4.1.), daqui advém a preferência por indicar FE preservada ou reduzida, em detrimento de «função sistólica» preservada ou reduzida.<sup>9,10</sup>

### 3.3 Terminologia relacionada com o curso de tempo da insuficiência cardíaca

Os termos utilizados para descrever tipos diferentes de IC podem ser confusos. Conforme descrito acima, nestas recomendações o termo IC é usado para descrever uma síndrome sintomática, classificada de acordo com a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) (ver a Secção 3.4 e o Quadro 2), embora um doente possa ser considerado assintomático após tratamento. Nestas recomendações, um doente que nunca tenha apresentado os sinais ou sintomas típicos da IC é descrito como tendo disfunção sistólica assintomática do VE (ou consoante a anomalia cardíaca subjacente apresentada). Os doentes que tenham IC há algum tempo são frequentemente considerados como tendo «IC crónica». Um doente tratado, com sintomas e sinais, que se

mantiveram habitualmente inalterados durante no mínimo um mês é considerado «estável». Caso ocorra um agravamento da IC estável crónica, o doente pode ser descrito como «descompensado» e isto pode acontecer subitamente, ou seja «de forma aguda», conduzindo habitualmente a internamento hospitalar, um evento de importância prognóstica considerável. A IC de novo pode surgir de forma aguda, por exemplo como consequência de enfarte agudo do miocárdio, ou de forma subaguda (gradual), por exemplo num doente que tenha tido disfunção cardíaca assintomática, frequentemente durante um período indeterminado, e pode persistir ou solucionar-se (os doentes podem tornar-se «compensados»). Embora os sintomas e sinais possam solucionar-se nestes últimos doentes mencionados, a sua disfunção cardíaca subjacente poderá não ficar solucionada e permanecer em risco de «descompensação» recorrente. No entanto, ocasionalmente um doente pode ter IC devido a um problema que é totalmente solucionado (por exemplo, miopericardite viral aguda). Outros doentes, principalmente os que padecem de cardiomiopatia dilatada «idiopática», podem também apresentar recuperação significativa ou total da função sistólica VE com a moderna terapêutica modificadora da doença [incluindo um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA), betabloqueadores e antagonistas dos mineralocorticóides (MRAs)]. «IC congestiva» é um termo que por vezes ainda é utilizado, principalmente nos EUA, e pode descrever IC aguda ou crónica com evidência de congestão (ou seja, retenção de sódio e água). A congestão, embora não os demais sintomas da IC (por exemplo, a fadiga), podem solucionar-se com terapêutica diurética. Muitos ou a maioria destes termos podem ser corretamente aplicados ao mesmo doente em momentos diferentes, consoante a fase da doença.

### 3.4 Terminologia relacionada com a gravidade sintomática da insuficiência cardíaca

A classificação funcional da NYHA (Quadro 2) foi utilizada para seleccionar doentes na quase totalidade dos ensaios de tratamento aleatorizados de IC e, por conseguinte, para descrever quais os doentes que beneficiam de terapêuticas eficazes. Os doentes que se encontram na classe I da NYHA não têm quaisquer sintomas atribuíveis a doença cardíaca, os sintomas dos doentes que se encontram nas classes II, III ou IV da NYHA são por vezes considerados ligeiros, moderados ou graves, respetivamente.

No entanto, é importante notar que a gravidade dos sintomas está pouco relacionada com a função ventricular e que, embora, haja uma relação clara entre a gravidade dos sintomas e a sobrevida, os doentes com sintomas ligeiros podem ainda apresentar um risco absoluto relativamente elevado de internamento hospitalar e morte.<sup>11,13</sup> Os sintomas também podem mudar rapidamente, por exemplo, um doente estável com sintomas ligeiros pode ficar subitamente com falta de ar em repouso, com o início de uma arritmia e um doente com mau estar grave e edema pulmonar, com sintomas da classe IV da NYHA pode melhorar rapidamente devido à administração de um diurético. A deterioração dos sintomas indica um risco agravado de internamento hospitalar e morte e é um indicador para procurar imediatamente ajuda médica e tratamento. Obviamente, a melhoria dos sintomas (preferencialmente até ao ponto de o doente se tornar assintomático) é um dos dois maiores objetivos do tratamento da IC (sendo que o outro é reduzir a morbilidade, incluindo o internamento hospitalar e a mortalidade).

A classificação Killip pode ser utilizada para descrever a gravidade da doença do doente na fase aguda após um enfarte do miocárdio.<sup>14</sup>

**Quadro 2** A classificação funcional da *New York Heart Association* baseada na gravidade dos sintomas e na atividade física

<b>Classe I</b>	Sem restrição de atividade física. A atividade física normal não provoca falta de ar, fadiga, nem palpitações desajustadas.
<b>Classe II</b>	Ligeira restrição de atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física normal provoca falta de ar, fadiga, ou palpitações desajustadas.
<b>Classe III</b>	Restrição marcada de atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física inferior ao normal provoca falta de ar, fadiga, ou palpitações desajustadas.
<b>Classe IV</b>	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sentir desconforto. Podem verificar-se sintomas em repouso. Perante a realização de qualquer atividade física, o desconforto aumenta.

### 3.5 Epidemiologia, etiologia, fisiopatologia e história natural da insuficiência cardíaca

Aproximadamente 1-2% da população adulta nos países desenvolvidos padece de IC, com a prevalência a aumentar para  $\geq 10\%$  nas pessoas com idade igual ou superior a 70 anos.<sup>15</sup> Há várias causas de IC e estas variam em diferentes partes do mundo (Quadro da Web 3). No mínimo metade dos doentes com IC tem uma FE baixa (ou seja, IC-FER). A IC-FER é o tipo de IC mais bem compreendido em termos de fisiopatologia e tratamento e é ponto central destas recomendações. A doença das artérias coronárias (DAC) é a causa de aproximadamente dois terços dos casos de IC sistólica, embora a hipertensão e a diabetes sejam fatores de contribuição prováveis em muitos casos. Há várias outras causas de IC sistólica (Quadro Web 3), que incluem infeção vírica anterior (reconhecida ou não reconhecida), consumo abusivo de álcool, quimioterapia (por exemplo doxorubicina ou trastuzumab) e cardiomiopatia dilatada «idiopática» (embora a causa seja desconhecida, alguns destes casos podem ter uma origem genética).<sup>16</sup>

A IC-FEP aparenta ter um perfil epidemiológico e etiológico diferente da IC-FER.<sup>17,18</sup> Os doentes com IC-FEP são mais velhos e mais frequentemente do sexo feminino e obesos do que os doentes com IC-FER. Têm menor probabilidade de sofrer de doença cardíaca coronária e maior probabilidade de sofrer de hipertensão e de fibrilhação auricular (FA). Os doentes com IC-FEP têm um prognóstico melhor do que os doentes com IC-FER (ver abaixo).<sup>19</sup>

Em doentes com disfunção sistólica VE, as mudanças inadequadas que ocorrem nos miócitos e na matriz extracelular sobrevivente após uma lesão miocárdica (por exemplo, enfarte do miocárdio) conduzem a uma remodelagem patológica do ventrículo com dilatação e contractibilidade deficiente, uma medida das quais é a FE reduzida. O que caracteriza a disfunção sistólica não tratada é o agravamento progressivo destas mudanças ao longo do tempo, com o aumento crescente do ventrículo esquerdo e o declínio da FE, apesar do doente poder não apresentar sintomas inicialmente. Pensa-se que dois mecanismos podem ser relevantes para esta progressão. O primeiro é a ocorrência de outros eventos que conduzem à morte adicional de miócitos (por exemplo, enfarte do miocárdio recorrente). O segundo são as respostas sistémicas induzidas pelo declínio na função sistólica, principalmente a ativação neuro-humoral.

Dois sistemas neuro-humorais fulcrais ativados na IC são o sistema de renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. Para além de causar mais lesão miocárdica, estas respostas sistémicas têm efeitos prejudiciais nos vasos sanguíneos, nos rins, nos músculos, na medula óssea, nos pulmões e no fígado, e criam um «ciclo vicioso» fisiopatológico, que contribui para muitas das características clínicas da síndrome de IC, incluindo a instabilidade elétrica do miocárdio. A interrupção destes dois processos fundamentais está na base de muitos dos tratamentos eficazes da IC.<sup>11,20</sup>

Clinicamente, as mudanças supramencionadas estão associadas ao desenvolvimento de sintomas e agravamento dos mesmos ao longo do tempo, causando degradação da qualidade de vida, capacidade funcional decrescente, episódios de clara descompensação que conduzem ao internamento hospitalar (muitas vezes recorrente e dispendioso para os serviços de saúde), e morte prematura, normalmente devido a falência ventricular ou a uma arritmia ventricular. A reserva cardíaca limitada desses doentes depende também da contração auricular, da contração sincronizada do ventrículo esquerdo e da interação normal entre os ventrículos direito e esquerdo. Eventos intercorrentes que afetem qualquer um dos supramencionados [por exemplo, o desenvolvimento de FA ou anomalias de condução, como bloqueio do ramo esquerdo (BRE)] ou que imponham uma carga hemodinâmica adicional à insuficiência cardíaca (por exemplo, anemia) podem causar descompensação aguda.

Antes de 1990, a era moderna do tratamento, 60-70% dos doentes morria no prazo de cinco anos após o diagnóstico, e o internamento hospitalar com agravamento dos sintomas era frequente e recorrente, conduzindo a uma epidemia de hospitalização por IC em muitos países.<sup>21,23</sup> O tratamento eficaz melhorou ambos os resultados, com uma redução relativa na hospitalização nos últimos anos de 30-50% e uma diminuição pequena, mas significativa, da mortalidade.<sup>21,23</sup>

### 3.6 Diagnóstico de insuficiência cardíaca

#### 3.6.1 Sintomas e sinais

O diagnóstico da IC pode ser difícil, especialmente nas fases iniciais. Embora os sintomas levem os doentes a procurar ajuda médica, muitos dos sintomas da IC (Quadro 4) não são específicos e, por conseguinte, não ajudam a distinguir entre a IC e outros problemas. Os sintomas mais específicos (ou seja, a ortopneia e a dispneia paroxística noturna) são menos comuns, especialmente em doentes com sintomas mais ligeiros e são, por isso, pouco sensíveis.<sup>2,6</sup>

Muitos dos sinais da IC resultam da retenção de sódio e água e, consequentemente, também não são específicos. O edema periférico tem igualmente outras causas e é particularmente não específico. Os sinais que resultam da retenção de sódio e água (por exemplo, edema periférico) solucionam-se rapidamente com terapêutica diurética (ou seja, podem estar ausentes em doentes que recebam esse tratamento, dificultando a avaliação de doentes tratados com esta terapêutica). Sinais mais específicos, como a pressão venosa jugular elevada e o deslocamento do impulso apical, são mais difíceis de detetar e, por conseguinte, menos reproduzíveis (ou seja, diferentes médicos a examinar o mesmo doente podem não chegar a acordo).<sup>2,6</sup>

Os sintomas e sinais podem ser particularmente difíceis de interpretar em pessoas obesas, idosos e em doentes com doença pulmonar crónica.<sup>24,26</sup>

O historial clínico do doente também é importante. A IC não é habitual num indivíduo sem qualquer historial clínico relevante (por exemplo, uma causa potencial de lesão cardíaca), enquanto algumas características, particularmente um anterior enfarte do miocárdio, aumentam bastante a possibilidade de IC num doente com sintomas e sinais apropriados.<sup>2,5</sup> Estes pontos realçam a necessidade de obter

**Quadro 4** Sintomas e sinais típicos de insuficiência cardíaca

Sintomas	Sinais
<i>Típicos</i>	<i>Mais específicos</i>
Disneia «Falta de ar»	Pressão venosa jugular elevada
Ortopneia	Refluxo hepatojugular
Dispneia paroxística noturna	Terceiro som cardíaco (ritmo de galope)
Tolerância reduzida ao exercício	Impulso apical deslocado lateralmente
Fadiga, cansaço, aumento do tempo para recuperar após a realização de exercício físico	Sopro cardíaco
Edema maleolar	
<i>Menos típicos</i>	<i>Menos específicos</i>
Tosse noturna	Edema periférico (no tornozelo, sacral, escrotal)
Sibilância	Crepitações pulmonares
Aumento de peso (> 2 kg/semana)	Entrada de ar reduzida e dificuldade de percussão nas bases pulmonares (efusão pleural)
Perda de peso (em insuficiência cardíaca avançada)	Taquicardia
Sensação de enfartamento	Pulso irregular
Perda de apetite	Taquipneia (> 16 respirações/min)
Confusão (especialmente nos idosos)	Hepatomegalia
Depressão	Ascite
Palpitações	Caquexia
Síncope	

evidências objetivas de uma anomalia cardíaca estrutural ou funcional, que se pense ser um fator contributivo para os sintomas e sinais do doente, para consolidar o diagnóstico de IC (ver abaixo).

Após o diagnóstico de IC ter sido efetuado, é importante determinar a causa, principalmente causas corrigíveis específicas (Quadro Web 3). Os sintomas e sinais são importantes para monitorizar a resposta de um doente ao tratamento e a estabilidade ao longo do tempo. A persistência dos sintomas apesar do tratamento, normalmente indica a necessidade de terapêutica adicional, e o agravamento dos sintomas é um desenvolvimento sério (colocando o doente em risco de internamento hospitalar urgente) e necessita de cuidados médicos imediatos.

### 3.6.2 Testes de diagnóstico gerais em doentes com suspeita de insuficiência cardíaca

Considerando a dificuldade de classificação de evidências para os testes de diagnóstico, foi atribuído a todas as recomendações de diagnóstico o nível de evidência arbitrária C.

### 3.6.3 Investigações iniciais essenciais: ecocardiograma, eletrocardiograma e testes laboratoriais

O ecocardiograma e o eletrocardiograma (ECG) são os testes mais úteis em doentes com suspeita de IC. O ecocardiograma fornece informação imediata sobre os volumes das câmaras cardíacas, a função diastólica e sistólica ventricular, a espessura da parede e a função das válvulas.<sup>7,10,27,34</sup> Esta informação é crucial para determinar o tratamento adequado (por exemplo, um inibidor da ECA e um betabloqueador para a disfunção sistólica ou cirurgia para a estenose aórtica). A ecocardiografia é apresentada em pormenor posteriormente (ver a Secção 4). O ECG apresenta o ritmo cardíaco e a condução elétrica, ou seja, se existe doença sino-auricular, bloqueio auriculoventricular (AV, ou condução intraventricular anormal (ver Quadro 5). Estas descobertas também são importantes para a tomada de decisões sobre o tratamento (por exemplo, controlo da frequência e anti-coagulação para FA, estimulação para bradicardia, ou CRT se o doente tiver BRE) (ver a Secção 9.2 sobre tratamento). O ECG pode também apresentar evidências de hipertrofia do VE ou ondas Q (indicando perda de miocárdio viável), fornecendo uma pista possível para a etiologia da IC. A IC é muito improvável (probabilidade < 2%) em doentes que apresentem um estado grave e um ECG completamente normal.<sup>2,3,35,38</sup> Em doentes que apresentem um estado não agudo, o ECG normal tem um valor preditivo negativo um pouco mais baixo (probabilidade < 10-14%).

A informação fornecida por estes dois testes permitirá um diagnóstico inicial e um plano de tratamento na maioria dos doentes. Os exames hematológicos e bioquímicos de rotina também são importantes, em parte para determinar se o bloqueio da renina-angiotensina-aldosterona pode ser iniciado de forma segura (função renal e potássio) e para excluir a anemia (que pode mimetizar ou agravar a IC) e porque fornecem outras informações úteis (ver a Secção 3.6.6).

Normalmente, são necessários outros testes apenas caso o diagnóstico continue incerto (por exemplo, caso os exames ecocardiográficos não sejam os ideais ou caso se suspeite de uma causa cardíaca não habitual ou uma de causa não cardíaca no doente) ou caso seja indicada outra avaliação da causa subjacente do problema cardíaco do doente (por exemplo, cintigrafia de perfusão ou angiografia em caso de suspeita de DAC ou biópsia endomiocárdica em determinadas doenças infiltrativas do miocárdio). Os testes especiais são apresentados mais pormenorizadamente nas Secções 4 e 5.

### 3.6.4 Peptídeos natriuréticos

Como os sinais e sintomas da IC são muito pouco específicos, muitos doentes nos quais existe suspeita de IC e que realizam uma ecocardiografia não apresentam uma anomalia cardíaca importante. Quando a disponibilidade para realização de ecocardiografia é limitada, uma abordagem alternativa para o diagnóstico é a medição da concentração no sangue de um peptídeo natriurético, uma família de hormonas segregada em quantidades superiores quando o coração tem uma doença, ou a carga de qualquer das câmaras é maior (por exemplo, por FA, embolia pulmonar e algumas doenças não cardiovasculares, incluindo insuficiência renal).<sup>39,42</sup> Os níveis de peptídeos natriuréticos também aumentam com a idade, mas podem estar reduzidos em doentes obesos.<sup>26</sup> Um nível normal de peptídeos natriuréticos num doente sem tratamento exclui virtualmente doenças cardíacas significativas, tornando o ecocardiograma desnecessário (a investigação de uma causa não cardíaca para os problemas do doente será provavelmente mais produtiva nesses doentes).<sup>39,42</sup> A utilização de

**Recomendações para as investigações de diagnóstico em doentes em ambulatório com suspeita de insuficiência cardíaca<sup>c</sup>**

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>
<b>Investigações a considerar em todos os doentes</b>		
A ecocardiografia transtorácica é recomendada para avaliar a estrutura e o funcionamento cardíaco, incluindo a função diastólica (Secção 4.1.2) e para medir a FEVE para fazer o diagnóstico da IC, auxiliar no planeamento e monitorização do tratamento e obter informação sobre o prognóstico.	I	C
É recomendado um ECG com 12 derivações para determinar o ritmo cardíaco, a frequência cardíaca, a morfologia do QRS e a duração do QRS e para detetar outras anomalias relevantes (Quadro 5). Esta informação também auxilia no planeamento do tratamento e é importante para a determinação do prognóstico. Um ECG completamente normal torna improvável a IC sistólica.	I	C
A realização de análises sanguíneas (incluindo o sódio, o potássio, o cálcio, a ureia/azoto ureico no sangue, a creatinina/taxa de filtração glomerular estimada, as enzimas hepáticas e a bilirrubina, a ferritina/TIBC) e da função da tiróide é recomendada para: (i) Avaliar a adequabilidade do doente para terapêutica com diuréticos, antagonistas da renina-angiotensina-aldosterona e com anticoagulantes (e monitorizar o tratamento) (ii) Detetar causas reversíveis/tratáveis da IC (por exemplo, hipocalcemia, disfunção da tiróide) e co-morbilidades (por exemplo, falta de ferro) (iii) Obter informação sobre o prognóstico.	I	C
Um hemograma completo é recomendado para: (i) Detetar anemia, que pode ser uma causa alternativa dos sintomas e sinais do doente e pode causar um agravamento da IC (ii) Obter informação sobre o prognóstico.	I	C
A medição dos peptídeos natriuréticos (BNP, NT-proBNP, ou MR-proANP) deve ser tida em conta para: (i) Excluir causas alternativas de dispneia (caso o nível esteja abaixo do ponto-limite de exclusão – ver Figura I – a IC é muito improvável) (ii) Obter informação sobre o prognóstico.	IIa	C
Uma radiografia torácica deve ser tida em conta para detetar/excluir determinados tipos de doenças pulmonares, por exemplo cancro (não exclui asma/DPOC). Pode identificar também congestão pulmonar/edema e é mais útil em doentes onde há suspeita de IC na fase aguda.	IIa	C
<b>Investigações a considerar em doentes seleccionados</b>		
A imagiologia por RMC é recomendada para avaliar a estrutura e função cardíaca, para medir a FEVE e para caracterizar o tecido cardíaco, especialmente em pacientes com exames ecocardiográficos inadequados ou caso as descobertas ecocardiográficas sejam inconclusivas ou incompletas (mas tendo em conta precauções/contra-indicações à RMC).	I	C
A angiografia coronária é recomendada em doentes com angina de peito, que são considerados adequados para revascularização coronária, para avaliar a anatomia coronária.	I	C
A perfusão/isquemia miocárdica (ecocardiografia, RMC, SPECT, ou PET) devem ser consideradas em doentes com possível DC e que sejam considerados aptos para revascularização coronária, para determinar se existe isquemia miocárdica reversível e miocárdio viável.	IIa	C
O cateterismo esquerdo e direito do coração é recomendado em doentes que estejam a ser avaliados para transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico, para avaliar a função do coração esquerdo e direito e as resistências arteriais pulmonares.	I	C
A prova de esforço deve ser tida em conta: (i) Para detetar isquemia miocárdica reversível (ii) Como parte da avaliação de doentes para transplante cardíaco e suporte circulatório mecânico (iii) Para auxiliar na prescrição de exercício físico (iv) Para obter informação sobre o prognóstico,	IIa	C

BNP = peptídeo natriurético do tipo-B; DAC = doença das artérias coronárias; RMC = ressonância magnética cardíaca; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crónica; ECG= eletrocardiograma; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MR-proANP = meio regional do pró-peptídeo natriurético auricular; NT-proBNP = N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo-B; PET= tomografia por emissão de positrões; SPECT = tomografia de emissão de fóton único; TIBC = Capacidade de Ligação do Ferro Total.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Esta lista não é exaustiva e são apresentadas outras investigações ao longo do texto. Podem ser indicadas investigações adicionais para doentes em que haja suspeita de IC aguda no serviço de urgência/hospital, incluindo a medição de troponinas e D-dímeros e a cateterização cardíaca direita.

peptídeos natriuréticos como teste de «exclusão» no diagnóstico da IC é apresentada pormenorizadamente noutra parte deste documento.<sup>39,50</sup> Vários estudos analisaram a concentração limite que exclui a IC para os dois peptídeos natriuréticos mais comumente usados, o peptídeo natriurético do tipo-B (BNP) e o

• N-terminal pro-peptídeo natriurético do tipo-B (NT-proBNP).O  
• limite de exclusão difere em doentes que apresentem insuficiência  
• cardíaca aguda ou descompensação aguda (por exemplo, para um  
• serviço de urgência hospitalar) e os que apresentam um início mais  
• gradual dos sintomas.

**Quadro 5 Anomalias mais comuns no eletrocardiograma em caso de insuficiência cardíaca**

Anomalia	Causas	Implicações clínicas
Taquicardia sinusal	IC descompensada, anemia, febre, hipertiroidismo	Avaliação clínica Investigação laboratorial
Bradycardia sinusal	Betabloqueadores, digoxina, ivabradina, verapamil, diltiazem Antiarrítmicos Hipotiroidismo Doença do nó sinusal	Reavaliar a terapêutica com fármacos. Investigação laboratorial
Taquicardia auricular/flutter/ fibrilhação	Hipertiroidismo, infecção, doença da válvula mitral, IC descompensada, enfarte	Reduzir a condução AV, anti-coagulação, cardioversão farmacológica, cardioversão elétrica, ablação por cateter
Arritmias ventriculares	Isquemia, enfarte, cardiomiopatia, miocardite, hipocalcemia, hipomagnesemia Intoxicação digitalica	Investigação laboratorial Prova de esforço, estudos de perfusão/viabilidade, angiografia coronária, teste eletrofisiológico, CDI
Isquemia/enfarte do miocárdio	Doença coronária	Ecocardiografia, troponinas, estudos de perfusão/viabilidade, angiografia coronária, revascularização
Ondas Q	Enfarte, cardiomiopatia hipertrófica, BRE, pré-excitação	Ecocardiografia, estudos de perfusão/viabilidade, angiografia coronária
Hipertrofia do VE	Hipertensão, doença da válvula aórtica, cardiomiopatia hipertrófica	Ecocardiografia/RMC
Bloqueio AV	Enfarte, toxicidade medicamentosa, miocardite, sarcoidose, cardiomiopatia genética (laminopatia, desminopatia), doença de Lyme	Reavaliar a terapêutica com fármacos, verificar se há doença sistêmica; antecedentes familiares/ análises genéticas indicadas. O <i>pacemaker</i> ou CDI podem ser indicados.
Baixa voltagem do QRS	Obesidade, enfisema, derrame pericárdico, amiloidose	Ecocardiografia/RMC, radiografia torácica; em caso de amiloidose considerar a realização de mais exames imagiológicos (RMC, e cintigrafia com <sup>99m</sup> Tc-DPD) e biópsia endomiocárdica
Duração do QRS ≥120 ms e morfologia do BRE	Assincronia elétrica e mecânica	Ecocardiografia CRT-P, CRT-D

AV = auriculoventricular; RMC = ressonância magnética cardíaca; CRT-P = terapêutica de ressincronização cardíaca – *pacemaker*; CRT-D = terapêutica de ressincronização cardíaca – desfibrilhador; ECG = eletrocardiograma; IC = insuficiência cardíaca; CDI = cardioversor desfibrilhador implantável; BRE = bloqueio do ramo esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; <sup>99m</sup>Tc-DPD = tecnécio-<sup>99m</sup> 3,3-difosfato-1,2-ácido propanodiarboxílico.

No caso de doentes que apresentem um início agudo ou agravamento dos sintomas, o ponto-limite de exclusão ideal é 300 pg/mL para o NT-proBNP e 100 pg/mL para o BNP. Num outro estudo, o meio regional do peptídeo natriurético auricular (ou tipo-A) (MR-proANP), com um ponto-limite de 120 pmol/L, comprovou não ser inferior aos limites para o BNP e NT-proBNP na fase aguda.<sup>51</sup>

No caso de doentes que apresentem um início menos grave, o ponto-limite de exclusão ideal é 125 pg/mL para o NT-proBNP e 35 pg/mL para o BNP. A sensibilidade e a especificidade do BNP e do NT-proBNP para o diagnóstico da IC são inferiores em doentes em estado menos grave.<sup>43,50</sup>

### 3.6.5 Radiografia torácica

A radiografia torácica é de uso limitado no diagnóstico de doentes em que haja suspeita de IC. É provavelmente mais útil na identificação de uma explicação pulmonar alternativa para os sintomas e sinais do doente. No entanto, pode apresentar congestão pulmonar venosa

ou edema num doente com IC. É importante notar que pode haver uma disfunção sistólica do VE significativa sem cardiomegalia na radiografia torácica.

### 3.6.6 Testes laboratoriais de rotina

Para além da bioquímica padrão [sódio, potássio, creatinina/taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)] e dos exames hematológicos (hemoglobina, hematócrito, ferritina, leucócitos e plaquetas), é útil medir a hormona tireostimulante (tirotropina) pois uma doença da tireóide pode mimetizar ou agravar a IC (Quadro 6). Também é importante medir a glicemia, pois a diabetes não diagnosticada é comum em doentes com IC. As enzimas hepáticas também podem ser anómalas na IC (importante se considerarmos a amiodarona ou a varfarina).

Bem como uma análise pré-tratamento, a monitorização bioquímica é importante após o início dos bloqueadores do sistema de renina-angiotensina, enquanto a dose está a ser aumentada (ver a Secção 7.2) e durante o acompanhamento

**Quadro 6 Anomalias nos testes laboratoriais de rotina em insuficiência cardíaca**

Anomalia	Causas	Implicações clínicas
Insuficiência renal (creatinina >150 $\mu\text{mol/L}$ /1,7 mg/dL, TFGe <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Doença renal Congestão renal Inibidor da ECA/ARA,ARM Desidratação AINEs e outros medicamentos nefrotóxicos	Calcular a TFGe Ponderar a redução da dose do inibidor da ECA/ARA ou ARM (ou adiar o aumento da dose). Verificar o potássio e o BUN. Ponderar reduzir a dose de diuréticos caso se verifique desidratação, mas caso haja congestão renal a diurese pode ser útil. Rever a terapêutica farmacológica.
Anemia (< 13 g/dL/8,0 mmol/L nos homens, < 12 g/dL/7,4 mmol/L nas mulheres)	IC crónica, hemodiluição, perda de ferro ou utilização reduzida, insuficiência renal, doença crónica, doenças malignas	Diagnóstico. Considerar tratamento.
Hiponatremia (< 135 mmol/L)	IC crónica, hemodiluição, libertação de AVP, diuréticos (especialmente tiazidas) e outros fármacos	Considerar restringir a ingestão de água, ajustar a dose de diuréticos. Ultrafiltração, antagonista da vasopressina. Rever a terapêutica farmacológica.
Hipernatremia (> 150 mmol/L)	Perda de água/ingestão inadequada de água	Avaliar a ingestão de água. Diagnóstico.
Hipocalemia (< 3,5 mmol/L)	Diuréticos, hiperaldosteronismo secundário	Risco de arritmia. Considerar o inibidor da ECA/ARA,ARM, suplementos de potássio.
Hipercalemia (> 5,5 mmol/L)	Insuficiência renal, suplemento de potássio, bloqueadores do sistema de renina-angiotensina-aldosterona	Interromper os suplementos de potássio/diurético poupador do potássio. Reduzir a dose/interromper o inibidor da ECA/ARA,ARM. Avaliar a função renal e o pH da urina. Risco de bradicardia e arritmias graves.
Hiperglicemia (> 6,5 mmol/L/117 mg/dL)	Diabetes, resistência à insulina	Avaliar a hidratação, tratar a intolerância à glucose.
Hiperuricemia (> 500 $\mu\text{mol/L}$ /8.4 mg/dL)	Tratamento diurético, gota, neoplasia maligna	Alopurinol. Reduzir dose de diurético.
Albumina elevada (> 45 g/L)	Desidratação, mieloma	Hidratar. Diagnóstico.
Albumina baixa (< 30 g/L)	Má nutrição, perda renal	Diagnóstico.
Aumento da transaminase	Disfunção hepática Congestão hepática. Toxicidade medicamentosa	Diagnóstico. Congestão hepática. Reavaliar a terapêutica farmacológica.
Troponinas elevadas	Necrose dos miócitos Isquemia prolongada, IC severa, miocardite, septicemia, insuficiência renal	Avaliar padrão de aumento (aumentos ligeiros na IC severa). Estudos de perfusão/viabilidade. Angiografia coronária. Avaliação para revascularização.
Creatinina quinase elevada	Miopatias hereditárias e adquiridas (incluindo miosite)	Considerar cardiomiopatia genética (laminopatia, desminopatia, distrofinopatia), distrofias musculares. Utilização de estatinas.
Valores anormais da tiróide	Hiper/hipotireoidismo Amiodarona	Tratamento de deficiência tiroideia. Reconsiderar a utilização de amiodarona.
Análise da urina	Proteinúria, glicosúria, bactérias	Diagnóstico. Excluir infeção, diabetes.
Rácio internacional normalizado (INR) > 3,5	Intoxicação por anticoagulantes. Congestão/doença hepática. Interações farmacológicas	Reavaliar a dose de anticoagulantes. Avaliar a função hepática. Reavaliar a terapêutica com fármacos.
PCR > 10 mg/l, leucocitose neutrofílica	Infeção, inflamação	Diagnóstico.

AV = auriculoventricular; RMC = ressonância magnética cardíaca; CRT-P = terapêutica de ressincronização cardíaca – *pacemaker*; CRT-D = terapêutica de ressincronização cardíaca – desfibrilhador; ECG = eletrocardiograma; IC= insuficiência cardíaca; CDI= cardioversor desfibrilhador implantável; BRE = bloqueio do ramo esquerdo; VE = ventrículo esquerdo; <sup>99m</sup>Tc-DPD = tecnécio-<sup>99m</sup> 3,3-difosfonato-1,2-ácido propanodicarboxílico.

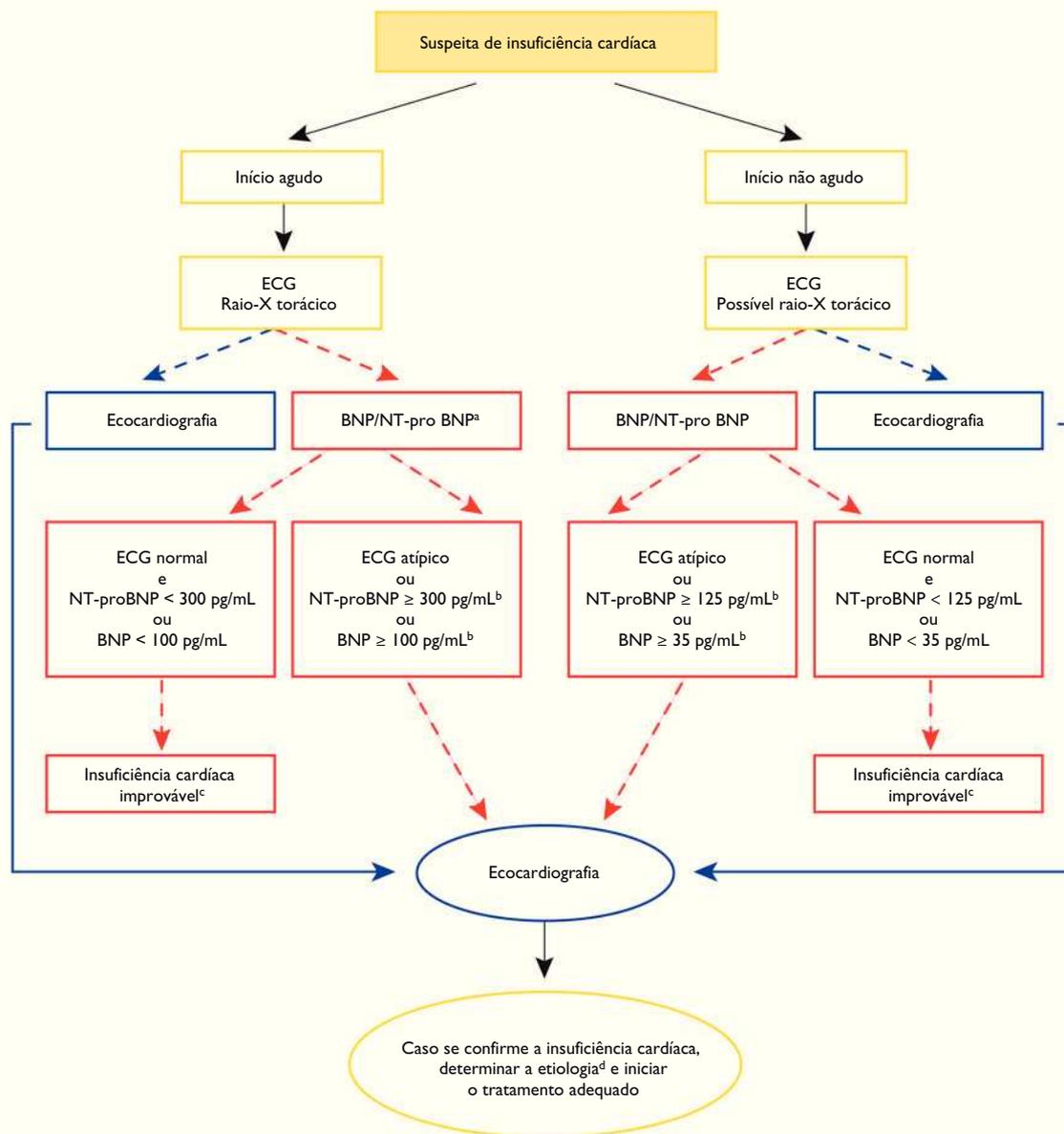
a longo prazo, especialmente caso ocorra uma doença :  
intercorrente que provoque perda de sódio e água (por exemplo, :  
diarreia e vômitos) ou caso seja iniciada a toma ou alterada a :  
dose de outro medicamento que afete a homeóstase do sódio e :  
da água ou a função renal [por exemplo, anti-inflamatórios não :  
esteróides (AINEs) ou diuréticos]. Muitas análises laboratoriais :  
de rotina fornecem informação valiosa para o prognóstico (ver :  
a Secção 6).

### 3.6.7 Algoritmo para o diagnóstico de insuficiência cardíaca

É apresentado um algoritmo para o diagnóstico da IC ou da disfunção do VE na Figura 1.

No caso de doentes que dão entrada no serviço de urgência do hospital com suspeita de IC e início agudo dos sintomas, recomenda-se a realização precoce de uma ecocardiografia (e ecocardiografia imediata no caso de doentes em estado de

choque ou com problemas hemodinâmicos). Caso seja medido um peptídeo natriurético, deve utilizar-se um ponto-limite de exclusão elevado.<sup>39,50</sup> No caso de doentes que se apresentem em situação não urgente nos cuidados primários, ou numa clínica para doentes externos do hospital, com início lento dos sintomas (e sinais) indicadores de IC, pode utilizar-se um ECG e a medição de um peptídeo natriurético para identificar os doentes que necessitam mais de uma ecocardiografia (é recomendado um ecocardiograma caso o



<sup>a</sup>No início agudo, o MR-proANP também pode ser utilizado (ponto-limite 120 pmol/L, ou seja <120 pmol/L = improbabilidade de insuficiência cardíaca). BNP = Peptídeo natriurético do tipo B; ECG= eletrocardiograma; IC = insuficiência cardíaca; MR-proANP = meio regional do pró-peptídeo natriurético auricular; NT-proBNP = N-terminal do pró-peptídeo natriurético do tipo-B.

<sup>b</sup>Os pontos-limite de exclusão para os peptídeos natriuréticos são escolhidos para minimizar a taxa de falsos-negativos, reduzindo simultaneamente os encaminhamentos desnecessários para ecocardiografia.

<sup>c</sup>Outras causas de níveis elevados de peptídeos natriuréticos na fase aguda são a síndrome coronária aguda, as arritmias ventriculares ou auriculares, a embolia pulmonar e a doença pulmonar obstrutiva crónica grave com pressões cardíacas elevadas do lado direito, a insuficiência renal e a septicemia. Outras causas de um nível elevado de natriuréticos na fase não aguda são: idade avançada (>75 anos), arritmias auriculares, hipertrofia do ventrículo esquerdo, doença pulmonar obstrutiva crónica e doença renal crónica.

<sup>d</sup>O tratamento pode reduzir a concentração de peptídeos natriuréticos e as concentrações de peptídeos natriuréticos pode não ser marcadamente elevada em doentes com IC-FEP.

<sup>e</sup>Ver a Secção 3.5 e o Quadro Web 3.

**Figura 1** Fluxograma de diagnóstico para doentes com suspeita de insuficiência cardíaca – apresentando abordagens alternativas «ecocardiografia primeiro» (azul) ou «peptídeos natriuréticos primeiro» (vermelho).

nível do peptídeo natriurético esteja acima do limite de exclusão/ ECG seja anómalo). Nestes doentes, deve utilizar-se um ponto-limite de exclusão inferior para o peptídeo natriurético, para prevenir um diagnóstico «falso-negativo» de IC.<sup>39,50</sup> Os doentes com uma elevada probabilidade de IC pré-testes, como os que têm história de enfarte do miocárdio, podem ser encaminhados diretamente para uma ecocardiografia.

## 4. O papel das imagens cardíacas na avaliação de doentes com suspeita ou confirmação de insuficiência cardíaca

A imagiologia representa um papel central no diagnóstico da IC e na orientação terapêutica. Das diferentes possibilidades de imagiologia disponíveis, a ecocardiografia é o método de eleição em doentes com suspeita de IC por motivos de exatidão, disponibilidade (incluindo portabilidade), segurança e custo.<sup>27,34</sup> Pode ser complementada com outras modalidades, escolhidas de acordo com a respetiva capacidade de responder a questões clínicas específicas e tendo em conta as contra-indicações e os riscos de testes específicos (ver Quadro 7).<sup>9,10,52,60</sup> Todos os exames de imagiologia, independentemente do tipo, devem ser realizados somente por técnicos competentes e com experiência na técnica específica.<sup>32</sup>

### 4.1 Ecocardiografia

O termo ecocardiografia refere-se a todas as técnicas de imagiologia por ultra-sons cardíacas, incluindo ecocardiografia bidimensional/tridimensional, Doppler pulsado e contínuo, Doppler a cores e Doppler tecidual (DT).<sup>8,27-34,61-64</sup> A ecocardiografia fornece informação sobre a anatomia cardíaca (por exemplo, volumes, geometria, massa) e função (por exemplo, função do VE e movimento da parede, função auricular, função do ventrículo direito, pressão arterial pulmonar, pericárdio).

#### 4.1.1 Avaliação da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo

A FEVE não é um índice de contractibilidade, pois depende dos volumes, da pré-carga e pós-carga, da frequência cardíaca, da função das válvulas, e não é o mesmo que volume de ejeção. O volume de ejeção pode ser mantido através da dilatação do VE num doente com IC-FER e pode ser reduzido em doentes com IC-FEP e hipertrofia concêntrica do VE. A FE também pode ser preservada (e o volume de ejeção reduzido) em doentes com regurgitação mitral significativa. Assim, a FE tem de ser interpretada no seu contexto clínico.

O método ecocardiográfico recomendado para medição da FE é o método biplano apical de discos (a regra modificada de Simpson).<sup>8,27,34,61</sup> No entanto, como este método assenta na delimitação clara da fronteira endocárdica, recomenda-se a utilização de um agente de contraste para delinear melhor a fronteira endocárdica quando a qualidade de imagem não for a ideal (ou seja, < 80% da fronteira endocárdica é corretamente visualizada).<sup>61</sup> Os métodos Teichholz e Quinones para cálculo da FE a partir de dimensões lineares pode resultar em inexatidões, principalmente em doentes com disfunção regional do VE; o mesmo é verdade para outra técnica de avaliação da função sistólica do VE - fração de encurtamento. Estas e a avaliação visual da FE («vista desarmada») não são recomendadas.<sup>61</sup> A ecocardiografia tridimensional de qualidade adequada melhora a quantificação dos volumes ventriculares e o

cálculo da FE.<sup>62</sup> O índice de classificação do movimento da parede do VE pode ser uma alternativa aceitável à FE, mas não é muito utilizado. Outros índices da função sistólica do VE incluem a excursão sistólica no plano AV, as velocidades sistólicas do Doppler tecidual e as medições da deformação (*strain* e *strain rate*). A imagiologia de deformação é mais sensível do que a FE na deteção de pequenas alterações na função sistólica do VE. No entanto, atualmente, questões relacionadas com a reprodutibilidade e padronização limitam a utilização clínica da imagiologia de deformação. O volume de ejeção e o débito cardíaco também podem ser calculados através da medição da integral velocidade-tempo na área do tracto de saída do VE.

As anomalias ecocardiográficas mais comuns verificadas em doentes com IC e a respetiva importância clínica são apresentadas no Quadro 8.

#### 4.1.2 Avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Pensa-se que a disfunção diastólica do VE é a anomalia fisiopatológica subjacente em doentes com IC-FEP. Assim, a sua identificação é fundamental para o diagnóstico deste tipo de IC (Quadro 9).<sup>7,8,27,34,63,64</sup> Os índices ecocardiográficos diastólicos Doppler habitualmente medidos em doentes com IC são apresentados no Quadro 9. É de notar que os valores normais para os índices ecocardiográficos funcionais da disfunção diastólica do VE podem depender também da idade, da frequência cardíaca e do tamanho do corpo.<sup>63,64</sup> Bastante importante é o facto de nenhum parâmetro ecocardiográfico individual ser suficientemente exato e reproduzível para ser usado de forma isolada na realização de um diagnóstico de disfunção diastólica do VE. Por conseguinte, recomenda-se um exame ecocardiográfico completo, que incorpore todos os dados bidimensionais e Doppler relevantes.<sup>8,63,64</sup> Isto deve incluir a avaliação de ambas as anomalias, estruturais (hipertrofia do VE, dilatação da AE) e funcionais (Quadro 1). As velocidades miocárdicas diastólicas iniciais derivadas do Doppler tecidual (*e'*), medidas no anel mitral, permitem a avaliação do relaxamento miocárdico. Um *e'* normal (> 8 cm/s septal, > 10 cm/s lateral, ou > 9 cm/s média, medido utilizando um DT pulsado em tempo real) é muito incomum num doente com IC. O rácio *E/e'* está correlacionado com a pressão de enchimento do VE.<sup>63,64</sup> (Quadro 9). Assim, as evidências ecocardiográficas de disfunção diastólica no VE podem consistir num *e'* reduzido (*e'* médio < 9 cm/s) ou num rácio *E/e'* maior (> 15), ou numa combinação destes parâmetros (Quadro 9). A presença de no mínimo duas medições anómalas e/ou FA aumenta a probabilidade do diagnóstico.

### 4.2 Ecocardiografia transesofágica

A ecocardiografia transesofágica (ETE) não é necessária na avaliação de diagnóstico de rotina, excepto caso a janela ultra-sónica transtorácica seja inadequada (por exemplo, devido a obesidade, doença pulmonar crónica, doentes ventilados) e não esteja disponível, ou seja aplicável, uma modalidade alternativa [por exemplo, ressonância magnética cardíaca (RMC)].

No entanto, a ETE é valiosa em doentes com doença valvular complexa (especialmente doença mitral e próteses valvulares), suspeita de endocardite e em doentes seleccionados com doença cardíaca congénita.

A ETE também é utilizada para verificar existência de trombo no apêndice auricular esquerdo nos doentes com FA.

**Quadro 7** Possíveis aplicações de várias técnicas de imagiologia no diagnóstico da IC

		Ecocardiografia	RMC	Cat	SPECT	TCMD	PET
<b>Remodelação/disfunção</b>							
VE:	VTD	++	+++	++	++	++	++
	VTS	++	+++	++	++	++	++
	FE	++	+++	++	++	++	++
	Massa	++	+++	-	-	++	-
VD:	VTD	++	+++	+	-	++	-
	VTS	++	+++	+	-	++	-
	FE	++	+++	+	-	++	-
	Massa	++	+++	-	-	++	-
Disfunção diastólica VE		+++	+	+++	-	-	-
Assincronia		++	+	-	+	-	-
<b>Etiologia</b>							
DC:	Isquemia	+++ <sup>a</sup>	+++	+++ <sup>b</sup>	+++	-	+++
	Hibernação	+++ <sup>a</sup>	+++ <sup>a</sup>	-	+++	-	+++
	Cicatriz	++	+++	-	++	-	++
	Anatomia coronária	-	-	+++	-	+++	-
Valvular:	Estenose	+++	+	+++	-	+++ <sup>c</sup>	-
	Regurgitação	+++	++	++	-	-	-
Miocardite		+	+++	+++ <sup>d</sup>	-	-	-
Sarcoidose		+	+++	++ <sup>d</sup>	-	-	++
CMP hipertrófica:	CMH	+++	++	++	-	-	-
	Amiloidose	++	+++	+++ <sup>d</sup>	-	-	-
CMP dilatada:	Miocardite	+	+++	+++ <sup>d</sup>	-	-	-
	Síndromes eosinofílicas	+	+++	+++ <sup>d</sup>	-	-	-
	Ferro: hemocromatose	+	+++	-	-	-	-
	Ferro: talassemia	+	+++	-	-	-	-
CAVD		++	+++	+++ <sup>d</sup>	-	+	-
CMP restritiva:	Pericardite	++ <sup>e</sup>	++ <sup>f</sup>	++ <sup>e</sup>	-	+++ <sup>g</sup>	-
	Amiloidose	++	+++	+++ <sup>d</sup>	-	-	-
	Fibrose endomiocárdica	+	+++	+++ <sup>d</sup>	-	-	-
	Anderson-Fabry	+	+	-	-	-	-
CMP não classificada		CMP de Takotsubo	++	++	+++	-	-
<b>Principais vantagens</b>							
		Vasta disponibilidade portabilidade Ausência de radiação Custo relativamente baixo	Imagens de boa qualidade <sup>h</sup> Ausência de radiação	Boa disponibilidade	Boa disponibilidade	Razoável disponibilidade Imagens de qualidade elevada	Disponibilidade limitada Imagens de boa qualidade <sup>i</sup>
		Necessidade de janela ecocardiográfica	Disponibilidade limitada Contra-indicações <sup>k</sup> Análise funcional Qualidade de imagem limitada em caso de arritmia	Radiação Invasivo	Radiação	Radiação Qualidade de imagem limitada em caso de arritmia	Radiação Disponibilidade limitada

A seleção de um teste na prática clínica diária deve considerar a disponibilidade, as competências locais, as vantagens/desvantagens e, caso haja várias questões, que teste poderá facultar uma resposta melhor para a maioria destas questões.

CAVD - cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito; DC = doença coronária; Cat = cateterismo cardíaco; CMP = cardiomiopatia; RMC = ressonância magnética cardíaca; VTD = volume telediastólico; FE = fração de ejeção; VTS = volume telessistólico; CMH = cardiomiopatia hipertrófica; VE = ventrículo esquerdo; TCMD = tomografia computadorizada multidetector; PET = tomografia por emissão de positrões; VE = ventrículo esquerdo; SPECT = tomografia de emissão de fóton único.

<sup>1</sup>Imagiologia de esforço (dobutamina).

<sup>2</sup>Medição da reserva de fluxo fraccionado ou da reserva de fluxo Doppler.

<sup>3</sup>Incluindo medidas do anel aórtico para implante de válvula aórtica por transcatereter.

<sup>4</sup>Biópsia endomiocárdica.

<sup>5</sup>Avaliação hemodinâmica (constricção).

<sup>6</sup>Descreve a atividade da doença por RMC com contraste.

<sup>7</sup>Calcificações.

<sup>8</sup>Boa qualidade independentemente do hábito do paciente. <sup>9</sup>Excelente correção de atenuação.

<sup>10</sup>Corpos metálicos estranhos em locais específicos (por exemplo, no olho) e dispositivos eletrónicos (alguns pacemakers são compatíveis com a RM); contra-indicação relativa: claustrofobia.

**Quadro 8 Anomalias ecocardiográficas comuns em doentes com insuficiência cardíaca**

Medição	Anomalia	Implicações clínicas
<b>Parâmetros relacionados com a função sistólica</b>		
Fração de ejeção VE	Reduzida (< 50%)	Disfunção sistólica global do VE
Fração de encurtamento do VE	Reduzida (< 25%)	Disfunção sistólica radial do VE
Função regional do VE	Hipoquinesia, aquinesia, disquinesia	Enfarte/isquemia miocárdica Cardiomiopatia, miocardite
Dimensão telediastólico do VE	Aumentada (diâmetro $\geq$ 60 mm, > 32 mm/m <sup>2</sup> , volume >97 mL/m <sup>2</sup> )	Possibilidade de IC por sobrecarga de volume
Dimensão telessistólico do VE	Aumentada (diâmetro > 45 mm, > 25 mm/m <sup>2</sup> , volume > 43 mL/m <sup>2</sup> )	Possibilidade de IC por sobrecarga de volume
Integral velocidade-tempo do tracto de saída do VE	Reduzido (< 15 cm)	Volume de ejeção do VE reduzido
<b>Parâmetros relacionados com a função diastólica</b>		
Parâmetros relacionados com a disfunção diastólica VE	Anomalias no padrão do fluxo diastólico mitral, velocidades tecidulares (e') ou rácio E/e'	Indicam o grau de disfunção diastólica do VE e sugerem o nível da pressão de enchimento
Índice do volume auricular esquerdo	Aumentado (volume > 34 mL/m <sup>2</sup> )	Pressão de enchimento do VE aumentada (passada ou atual) Doença da válvula mitral
Índice de massa do VE	Aumentado: > 95 g/m <sup>2</sup> nas mulheres e > 115 g/m <sup>2</sup> nos homens	Hipertensão, estenose da aorta, cardiomiopatia hipertrófica
<b>Parâmetros relacionados com a função valvular</b>		
Estrutura e função valvular	Estenose valvular ou regurgitação (especialmente estenose da aorta e regurgitação mitral)	Pode ser a causa da IC, um fator de agravamento ou o resultado da IC (regurgitação mitral secundária) Avaliar a gravidade da disfunção e as consequências hemodinâmicas Considerar cirurgia
<b>Outros parâmetros</b>		
Função do VD (por exemplo, TAPSE)	Reduzido (TAPSE < 16 mm)	Disfunção sistólica do VD
Velocidade máxima da regurgitação tricúspide	Aumentada (> 3,4 m/s)	Pressão sistólica do VD aumentada
Pressão arterial pulmonar sistólica	Aumentada (> 50 mmHg)	Possibilidade de hipertensão pulmonar
Veia cava inferior	Dilatada, sem colapso respiratório	Disfunção no VD, pressão da aurícula direita aumentada, sobrecarga do volume Possibilidade hipertensão pulmonar
Pericárdio	Efusão, hemopericárdio, calcificação	Considerar tamponamento, doença maligna, doenças sistêmicas, pericardite aguda ou crónica, pericardite constrictiva

E/e' = relação da onda E de entrada mitral e da onda e' do Doppler tecidular; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; TAPSE = excursão sistólica no plano do anel tricúspide.

### 4.3 Ecocardiografia de esforço

A ecocardiografia de esforço farmacológico ou físico pode ser utilizada para identificar a presença e dimensão de isquemia induzível e determinar se o miocárdio não contráctil é viável (ver a Secção 13).<sup>34</sup> Esta técnica também pode ser útil na avaliação de doentes com suspeita de estenose aórtica grave, FE reduzida e um gradiente transvalvular baixo (ver a Secção 13.3.1). O teste de esforço diastólico é um procedimento emergente para identificar a IC-FEP em doentes com sintomas de IC durante a atividade física, com FE normal e parâmetros de função diastólica em repouso inconclusivos.<sup>63</sup>

### 4.4 Ressonância magnética cardíaca

A RMC é uma técnica não invasiva que fornece a maioria da informação anatómica e funcional disponibilizada pela ecocardiografia, incluindo a avaliação de isquemia e viabilidade, bem como avaliações adicionais.<sup>52,57,65</sup> A RMC é considerada o exame de referência no que se refere à exatidão e reprodutibilidade de volumes, massa e movimento da parede. Como a RMC fornece imagem de boa qualidade na maioria dos doentes, é a melhor modalidade de imagiologia alternativa em doentes com estudos ecocardiográficos sem diagnóstico.

A RMC é particularmente valiosa na identificação de estados inflamatórios e infiltrativos e na definição do prognóstico

**Quadro 9** Medidas ecocardiográficas comuns da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em doentes com insuficiência cardíaca

Medição	Anomalia	Implicações clínicas
e'	Reduzida (< 8 cm/s septal, < 10 cm/s lateral, ou < 9 cm/s média)	Relaxamento do VE atrasado
Relação E/e' <sup>a</sup>	Elevada (> 15)	Pressão de enchimento do VE alta
	Baixa (< 8)	Pressão de enchimento do VE normal
	Intermédio (8-15)	Zona cinzenta (necessidade de parâmetros adicionais)
Relação E/A do fluxo diastólico mitral <sup>b</sup>	«Restritivo» (> 2)	Pressão de enchimento do VE alta
		Sobrecarga do volume
	«Relaxamento insuficiente» (< 1)	Relaxamento do VE atrasado
		Pressão de enchimento do VE normal
	Normal (1-2)	Inconclusivo (pode ser «pseudo-normal»)
Fluxo diastólico mitral durante a manobra de Valsalva	Alteração do padrão de «pseudo-normal» para «perturbação de relaxamento» (com uma diminuição na relação E/A $\geq$ 0,5)	Pressão de enchimento do VE alta (evidenciada pela manobra de Valsalva)
Duração (A pulm-A mitral)	>30 ms	Pressão de enchimento do VE alta

A pulm-A mitral = diferença de tempo entre a duração da onda A do fluxo da veia pulmonar e a onda A do fluxo mitral; E/A = relação das ondas de fluxo diastólico mitral inicial e final; e' = velocidade diastólica inicial do anel mitral; E/e' = relação da onda E de fluxo diastólico mitral e da onda e' do Doppler tecidual; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo.

<sup>a</sup>Existem pontos-limite diferentes em documentos de consenso diferentes;<sup>8,63</sup> para os pontos-limite mencionados neste quadro pode ser utilizado o e' médio e septal.

<sup>b</sup>Extremamente variáveis e inapropriados para diagnóstico por si só, bastante dependentes das condições de carga, existem valores normais corrigidos para a idade.<sup>63</sup>

nestes doentes (Quadro7).<sup>65</sup> A RMC também é útil no diagnóstico de doentes com suspeita de cardiomiopatia, arritmias, suspeita de tumores cardíacos (ou envolvimento cardíaco por tumor), ou doenças pericárdicas e o método imagiológico de eleição em doentes com doença cardíaca congénita complexa.<sup>66</sup>

As limitações incluem a falta de disponibilidade, a incapacidade de obter imagens em doentes com determinados implantes metálicos (incluindo muitos, mas não todos os dispositivos cardíacos) e o custo. Para além disso, a exatidão da análise funcional é limitada em doentes com arritmias auriculares. Alguns doentes não conseguem tolerar o procedimento, frequentemente devido a claustrofobia. Os quelatos de gadolínio lineares são contra-indicados em indivíduos com uma TFG < 30 mL/min/m<sup>2</sup>, porque causam uma doença rara, conhecida como fibrose sistémica nefrogénica (esta preocupação poderá ser menor com os novos quelatos de gadolínio macrocíclicos).<sup>67,68</sup>

#### 4.5 Tomografia computadorizada por emissão de fóton único e ventriculografia com radionuclídeos

A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) pode ser útil na avaliação da isquemia e viabilidade em caso de suspeita de DC e fornece informações de prognóstico, bem como de diagnóstico (Quadro7).<sup>54</sup> A gated SPECT também pode fornecer informação sobre os volumes e a função ventricular, mas expõe o doente a radiação ionizante.

#### 4.6 Tomografia por emissão de positrões

A tomografia por emissão de positrões (PET) [individualmente ou com uma tomografia computadorizada (TAC)] pode ser utilizada para avaliar a isquemia e a viabilidade, mas os sensores de fluxo (amoníaco N-13 ou água O-15) requerem um ciclotrão no local.<sup>58,60,69</sup> O rubídio

é um sensor alternativo para o teste da isquemia com PET, que pode ser realizado localmente a um custo relativamente baixo (Quadro 7). A falta de disponibilidade, a exposição à radiação e o custo são as limitações principais.

#### 4.7 Angiografia coronária

A angiografia coronária deve ser considerada no caso de doentes com angina de peito ou historial de paragem cardíaca, caso o doente seja elegível para revascularização coronária. A angiografia deve ser considerada também em doentes com evidência de isquemia miocárdica reversível em exames não invasivos, especialmente caso a FE seja reduzida (porque a cirurgia de *bypass* coronário pode ser benéfica) (ver a Secção 13). A avaliação da viabilidade miocárdica não invasiva também pode ser efetuada antes da angiografia, pois alguns dados observacionais indicam que a angiografia coronária pode ser pouco, ou nada, benéfica e pode causar um risco considerável, na ausência de viabilidade significativa. Nos casos em que não haja informação sobre a isquemia, a reserva de fluxo fraccionado fornece informação sobre a relevância hemodinâmica das lesões.<sup>70</sup>

Pode ser necessária uma angiografia coronária, com urgência, em doentes seleccionados com IC aguda (ICA) (choque ou edema pulmonar agudo), principalmente os que têm síndrome coronária aguda associado (ver a Secção 12.7.1. e as recomendações de revascularização71). A angiografia coronária também pode estar indicada em doentes com doença valvular quando a correção cirúrgica é planeada.

#### 4.8 Tomografia computadorizada cardíaca

A principal utilização da TAC em doentes com IC é como forma não invasiva de visualizar a anatomia coronária.<sup>59</sup> A relação risco-benefício deste procedimento deve ser considerada conforme apresentado acima, em angiografia coronária (Secção 4.7).

## 5. Outras investigações

### 5.1 Cateterismo cardíaco e biópsia endomiocárdica

Em doentes com suspeita de cardiomiopatia constrictiva ou restritiva, a cateterização cardíaca utilizada em conjunto com outras técnicas de imagiologia não invasivas pode ajudar a determinar o diagnóstico correto (ver Quadro 7). Em doentes com suspeita de miocardite e doenças infiltrativas (por exemplo amiloidose, ver a Tabela 7), poderá ser necessária uma biópsia endomiocárdica para confirmar o diagnóstico. A utilização deste procedimento é descrita em pormenor em outras recomendações.<sup>72</sup>

### 5.2 Prova de esforço

A prova de esforço permite uma avaliação objetiva da capacidade de exercício e sintomas de esforço, como a dispneia e a fadiga.<sup>73</sup> Está disponível o teste da marcha de 6 minutos e vários protocolos de passadeira rolante e bicicleta. A análise das trocas gasosas ajuda a diferenciar as causas cardíacas e respiratórias da dispneia, mostra se foi atingido o limiar anaeróbio e fornece informação sobre o prognóstico (o pico de consumo de oxigénio é medido frequentemente como parte da avaliação dos candidatos para o transplante cardíaco). Uma capacidade de exercício normal num doente que não receba tratamento exclui eficazmente o diagnóstico de IC sintomática, embora seja necessário relembrar que não existe muita correlação entre a capacidade de exercício e as medições hemodinâmicas em repouso, incluindo a FE.

### 5.3 Análises genéticas

O papel emergente das análises genéticas na cardiomiopatia dilatada «idiopática» e hipertrófica é descrito em pormenor noutra secção.<sup>16</sup> Atualmente, são recomendadas em doentes com cardiomiopatia dilatada e bloqueio AV ou antecedentes familiares de morte súbita inesperada e prematura, pois pode ser indicado um cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) profilático.

### 5.4 Monitorização eletrocardiográfica de ambulatório

A monitorização eletrocardiográfica de ambulatório constitui um método valioso de avaliação dos doentes com sintomas que sugerem arritmia ou bradicardia (por exemplo, palpitações ou síncope) e de monitorização do controlo da frequência ventricular em doentes com FA. É útil para identificar o tipo, a frequência e a duração das arritmias auriculares e ventriculares, episódios silenciosos de isquemia e bradicardia e perturbações de condução, que podem causar ou agravar a IC.

## 6. Prognóstico

Muitas variáveis fornecem informação sobre o prognóstico (Quadro Web 10), embora muitas destas variáveis possam ser obtidas através de dados facilmente acessíveis com a idade, a etiologia, a classe NYHA, a FE, as co-morbilidades principais (disfunção renal, diabetes, anemia, hiperuricemia) e as concentrações de peptídeo natriurético no plasma.<sup>74</sup> <sup>80</sup> Obviamente estas variáveis sofrem alterações ao longo do tempo, tal como o prognóstico. A avaliação do prognóstico é particularmente importante durante o aconselhamento aos doentes sobre dispositivos e cirurgia (incluindo o transplante) e durante o

planeamento dos cuidados em fim de vida com os doentes, as suas famílias e os prestadores de cuidados.

## 7. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (insuficiência cardíaca sistólica)

### 7.1 Objetivos no tratamento da insuficiência cardíaca

Os objetivos do tratamento em doentes com IC diagnosticada são aliviar os sintomas e os sinais (por exemplo, edema), evitar o internamento e melhorar a sobrevivência. Embora o enfoque dos ensaios clínicos fosse inicialmente a mortalidade, atualmente reconhece-se que prevenir a hospitalização por IC é importante para os doentes e para os sistemas de saúde.<sup>81</sup> As reduções nas taxas de mortalidade e de internamento refletem a capacidade dos tratamentos eficazes no abrandamento ou prevenção do agravamento progressivo da IC. Isto é frequentemente acompanhado por reversão da remodelagem do VE e por uma redução das concentrações de peptídeos natriuréticos circulantes.<sup>82,83</sup>

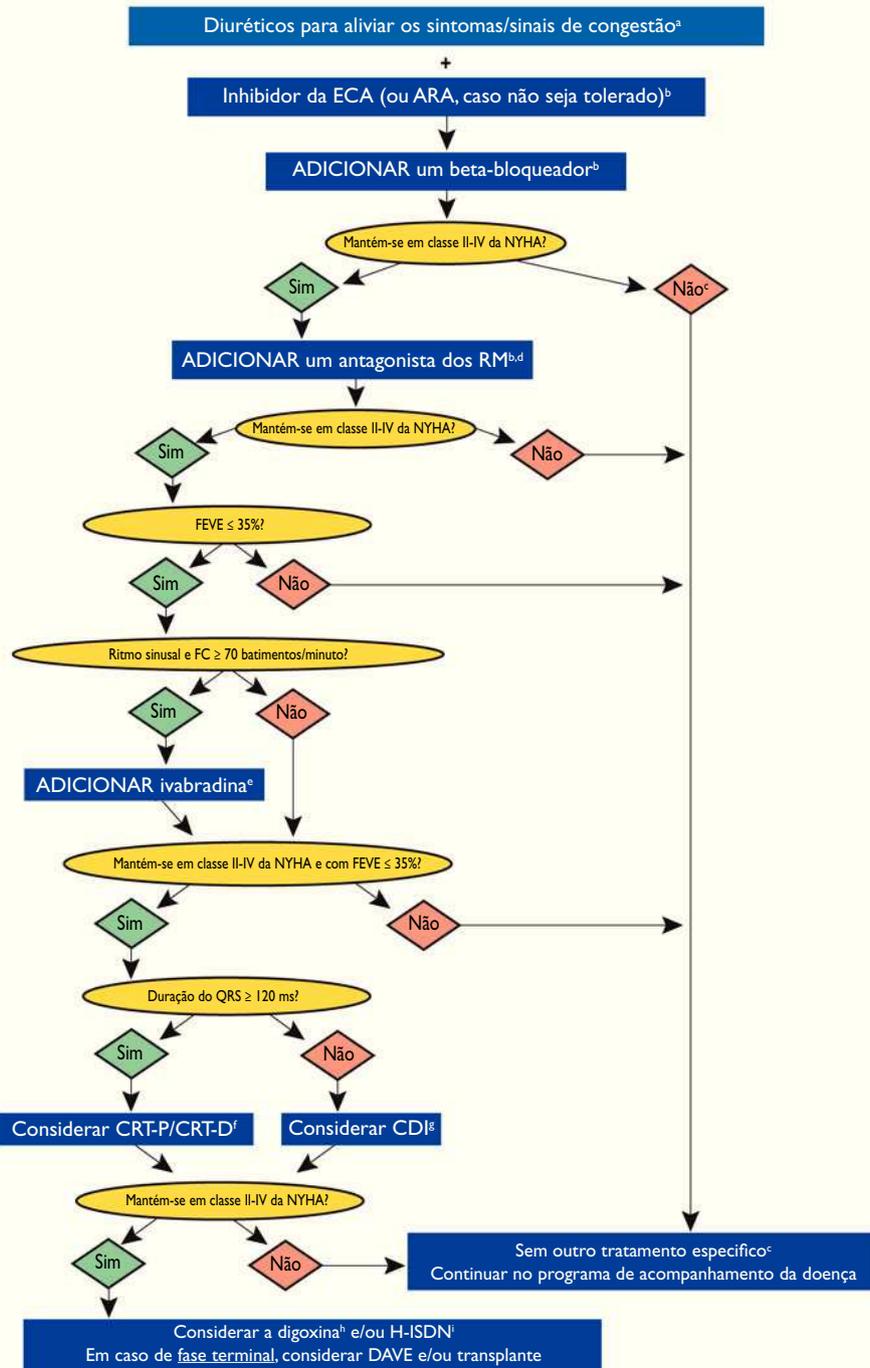
O alívio dos sintomas, a melhoria da qualidade de vida e o aumento da capacidade funcional são também de mais extrema importância para os doentes, mas não foram o evento primário na maioria dos ensaios clínicos.<sup>84</sup> Isto deve-se em parte ao facto de serem difíceis de medir e também porque alguns tratamentos demonstraram previamente melhorar estes eventos, mas também diminuir a sobrevivência.<sup>85,86</sup> No entanto, as terapêuticas farmacológicas eficazes e a CRT melhoram estes eventos, bem como a mortalidade e a hospitalização.

A Figura 2 apresenta uma estratégia de tratamento para a utilização de medicamentos (e dispositivos) em doentes com IC-FER. As recomendações para cada tratamento são resumidas abaixo. Três antagonistas neuro-humorais — um inibidor da ECA [ou antagonista do receptor da angiotensina (ARA)], um betabloqueador e um ARM — são essenciais na modificação do curso da IC sistólica e no mínimo deve considerar-se a possibilidade de utilização dos mesmos em todos os doentes. São habitualmente utilizados em conjunto com um diurético para aliviar sintomas e sinais de congestão. O texto seguinte resume as evidências que apoiam as recomendações desta secção, nos Quadros Web 11-13 e na Figura 2. As doses recomendadas destes medicamentos modificadores da doença são fornecidas no Quadro 14. As recomendações fornecidas na Secção 7.4 resumem os medicamentos que devem ser evitados em doentes com IC-FER.

### 7.2 Tratamentos recomendados em potencialmente todos os doentes com insuficiência cardíaca sistólica

#### 7.2.1 Inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores

Foram realizados ensaios piloto com betabloqueadores em doentes com persistência de sintomas e uma FE persistentemente baixa, apesar do tratamento com um inibidor da ECA e, na maioria dos casos, um diurético. Apesar disto, é consensual que estes tratamentos são complementares e que deve iniciar-se um betabloqueador e um inibidor da ECA assim que possível após o diagnóstico da IC-FER. Isto acontece em parte porque os inibidores da ECA têm um ligeiro efeito na remodelação do VE, enquanto que os betabloqueadores resultam frequentemente numa melhoria substancial da FE. Para além



ECA = enzima de conversão da angiotensina; ARA = antagonista do receptor da angiotensina; CRT-D = terapêutica de ressincronização cardíaca - desfibrilhador; CRT-P = terapêutica de ressincronização cardíaca - *pacemaker*; H-ISDN = hidralazina e dinitrato de isossorbido; FC = frequência cardíaca; CDI = cardioversor desfibrilhador implantável; BRE = bloqueio do ramo esquerdo; DAVE = dispositivo de assistência ventricular esquerda; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; antagonista dos RM = antagonista dos receptores mineralocorticóides; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Os diuréticos podem ser utilizados conforme necessário para aliviar os sinais e sintomas de congestão (ver a Secção 7.5), mas não se comprovou a redução da hospitalização ou morte.

<sup>b</sup>Deve ser aumentada para a dose baseada em evidências ou para a dose máxima tolerada abaixo da dose baseada em evidências.

<sup>c</sup>Os pacientes assintomáticos com uma FEVE ≤ 35% e histórico de enfarte do miocárdio devem ser considerados para um CDI.

<sup>d</sup>Caso o antagonista dos receptores mineralocorticóides não seja tolerado, em alternativa pode adicionar-se um ARA ao inibidor da ECA.

<sup>e</sup>A Agência Europeia do Medicamento aprovou a utilização de ivabradina em doentes com uma frequência cardíaca ≥ 75 b.p.m. Também pode ser considerada em doentes contra-indicados para a utilização de um betabloqueador ou com intolerância a betabloqueadores.

<sup>f</sup>Para mais informações ver a Secção 9.2 - a indicação difere de acordo com o ritmo cardíaco, a classe NYHA, a duração do QRS, a morfologia do QRS e a FEVE.

<sup>g</sup>Não indicado na classe IV da NYHA.

<sup>h</sup>A digoxina pode ser utilizada precocemente para controlar a frequência ventricular em doentes com fibrilhação auricular - normalmente em conjunto com um betabloqueador.

<sup>i</sup>A combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbido também pode ser tida em conta precocemente em doentes incapazes de tolerar um inibidor da ECA ou um ARA.

**Figura 2** Opções de tratamento para doentes com insuficiência cardíaca sistólica sintomática crónica (classe funcional II-IV da NYHA).

### Tratamentos farmacológicos indicados em potencialmente todos os doentes com insuficiência cardíaca sistólica sintomática (classe funcional II-IV da NYHA)

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Recomenda-se um inibidor da ECA, para além de um betabloqueador, a todos os doentes com uma FE ≤ 40% para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	I	A	87-91
Recomenda-se um betabloqueador, para além de um inibidor da ECA (ou ARA, caso o inibidor da ECA não seja tolerado), a todos os doentes com uma FE ≤ 40% para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	I	A	92-98
Recomenda-se um ARMa todos os doentes com sintomas persistentes (classificação II-IV da NYHA) e uma FE ≤ 35%, apesar de tratamento com um inibidor da ECA (ou um ARA, caso o inibidor da ECA não seja tolerado) e um betabloqueador para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	I	A	99, 100

ECA = enzima de conversão da angiotensina; ARA = antagonista do receptor da angiotensina; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; ARM = antagonista dos receptores mineralocorticóides; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

disso, os betabloqueadores são anti-ischémicos, são provavelmente mais eficazes na redução do risco da morte súbita cardíaca e resultam numa redução significativa e precoce da mortalidade geral.

Evidências principais que apoiam a utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina

- Dois ensaios controlados aleatorizados principais [*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)*<sup>87</sup> e *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)-Treatment*]<sup>88</sup> distribuíram aproximadamente 2800 doentes com IC ligeira a gravemente sintomática em dois grupos, um de enalapril e um de placebo. A maioria foi tratada também com um diurético e com digoxina, mas < 10% dos doentes em cada ensaio foram tratados com um betabloqueador. No CONSENSUS, que incluía doentes com IC grave, 53% dos doentes foram tratados com espironolactona.
- Ambos os ensaios controlados aleatórios demonstraram uma mortalidade reduzida com o tratamento com o inibidor da ECA [redução relativa do risco (RRR) 27% no CONSENSUS e 16% no SOLVD-Treatment]. No SOLVD-Treatment houve também RRR da hospitalização de 26%. Estes benefícios foram acrescidos aos adquiridos com o tratamento convencional nesse momento (ou seja, um diurético, digoxina e espironolactona).
- A redução absoluta do risco (RAR) de mortalidade em doentes com IC ligeira ou moderada (SOLVD-Treatment) foi de 4,5%, sendo 22 o número de doentes necessário tratar (NNT) para salvar uma vida (durante uma média de 41 meses). Os valores equivalentes para IC grave (CONSENSUS) foram 14,6% para a RAR e 7 para o NNT (durante uma média de 6 meses).

- Estas descobertas são apoiadas por uma meta-análise de ensaios controlados e aleatórios, controlados por placebo, a curto prazo e mais pequenos, que demonstraram uma clara redução da mortalidade no período de apenas 3 meses.<sup>89</sup> Estes estudos controlados e aleatórios também demonstraram que os inibidores da ECA melhoram os sintomas, a tolerância ao exercício, a qualidade de vida e a capacidade de exercício.
- No ensaio *Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS)*,<sup>90</sup> 3164 doentes com IC moderada a grave foram seleccionados aleatoriamente para receberem uma dose baixa ou alta de lisinopril. Verificou-se uma RRR de 15% no risco de morte ou hospitalização por IC no grupo de dose elevada de lisinopril comparativamente com o grupo de dose baixa de lisinopril.
- Um outro ensaio aleatório envolvendo doentes com uma FE baixa, mas sem sintomas de IC («disfunção sistólica assintomática do VE») e três ensaios aleatorizados de grande dimensão (total de 5966 doentes), com controlo de placebo em doentes com IC, disfunção sistólica do VE, ou ambos, após enfarte do miocárdio agudo apontam a favor do uso do inibidor da ECA.<sup>91</sup> No ensaio *SOLVD-Prevention* (que aleatorizou 4228 doentes com disfunção sistólica assintomática do VE), identificou-se uma RRR de 20% em morte ou internamento por IC. Nos ensaios sobre enfarte do miocárdio, onde foi utilizado captopril [*Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)*], ramipril [*Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)*] e trandolapril [*TRAndolapril Cardiac Evaluation (TRACE)*], verificou-se uma RRR de 26% na morte e uma RRR de 27% na morte ou hospitalização por IC.<sup>101</sup>
- Em casos isolados, os inibidores da ECA provocam um agravamento da função renal, hipercalemia, hipotensão sintomática, tosse e, raramente, angioedema. Os inibidores da ECA podem ser utilizados somente em doentes com uma função renal adequada (creatinina ≤ 221 mmol/L ou ≤ 2,5 mg/dL ou TFG<sub>e</sub> ≥ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e um nível normal de potássio no soro (ver Quadro Web II).

No Quadro Web II é fornecida orientação prática sobre a utilização dos inibidores da ECA.<sup>102</sup>

#### Evidências principais que apoiam a utilização dos betabloqueadores.

- São mais os ensaios controlados aleatórios realizados com betabloqueadores do que com inibidores da ECA em doentes com IC.
- Três ensaios [*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II)*], *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)* e *Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*] seleccionaram aleatoriamente quase 9000 doentes com IC ligeira a moderadamente sintomática para o grupo de placebo ou de betabloqueador (bisoprolol, carvedilol ou Succinato de metoprolol (CR/XL)).<sup>92,96</sup> Mais de 90% dos doentes estavam a tomar um inibidor da ECA ou um ARA.
- Qualquer um dos três ensaios concluiu que o tratamento com um betabloqueador reduziu a mortalidade (RRR ~34% em cada um dos ensaios), bem como o internamento por IC (RRR 28-36%) ao final de aproximadamente 1 ano, após o início do tratamento. Houve também uma melhoria no bem-estar dos doentes, avaliada pelos próprios, no ensaio COPERNICUS e MERIT-HF. Trata-se de benefícios acrescidos aos já alcançados com o tratamento convencional, incluindo um inibidor da ECA.
- A RAR de mortalidade (após 1 ano de tratamento) em doentes com IC ligeira a moderada (CIBIS 2 e MERIT-HF combinados) foi de 4,3%, sendo o NNT (de 1 ano para salvar 1 vida) de 23. Os valores equivalentes para IC severa (COPERNICUS) foram RAR de 7,1% e NNT de 14.
- Estas descobertas são apoiadas por outro ensaio com controlo de placebo [*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes*

and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure (SENIORS)] em 2128 doentes idosos ( $\geq 70$  anos), 36% dos quais com FEVE  $> 35\%$ . O tratamento com nebivolol resultou numa RRR de 14% no objetivo primário composto de morte e hospitalização por motivo cardiovascular, mas não reduziu a mortalidade.<sup>97</sup>

- Os resultados dos referidos ensaios foram ainda corroborados por um programa de estudos anterior com carvedilol (estudos carvedilol nos EUA), uma meta-análise de outros pequenos ensaios com betabloqueadores e um ensaio com controlo de placebo em 1959 doentes com FEVE  $\leq 0,40$  após enfarte do miocárdio agudo, que apresentavam uma RRR da mortalidade com carvedilol de 23% durante um período de acompanhamento médio de 1,3 anos.<sup>98</sup>
- Um ensaio aleatorizado controlado de grande dimensão [*Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST)*] com bucindolol, um betabloqueador com características parciais de agonista, não apontou para uma redução significativa da mortalidade, embora tivesse produzido resultados em geral próximos dos estudos acima referidos.<sup>103</sup>
- Ainda outro ensaio [*Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET)*] concluiu que o carvedilol contribuiu para o aumento da sobrevida, comparado com o tartarato de metoprolol de ação curta (diferente do succinato de ação prolongada utilizado no MERIT-HF).<sup>104</sup>
- Os betabloqueadores devem, em princípio, ser iniciados em doentes estáveis e, usados com muito cuidado, em doentes recentemente descompensados (neste caso, iniciados unicamente em ambiente hospitalar). No entanto, no estudo COPERNICUS doentes recentemente descompensados iniciaram tratamento com betabloqueadores em segurança.<sup>105</sup>
- A continuidade do tratamento com um betabloqueador durante um episódio de descompensação revelou-se segura num ensaio controlado aleatorizado, embora possa ser necessário reduzir a dose.<sup>106</sup> Aconselha-se a descontinuação temporária em doentes em choque ou com hipoperfusão grave. Após a alta é necessário tentar reiniciar o tratamento.

No Quadro Web 12 é fornecida orientação prática sobre a utilização de betabloqueadores.<sup>102</sup>

### 7.2.2 Antagonistas dos receptores mineralocorticóides/aldosterona

A espironolactona e a eplerenona bloqueiam os receptores que ligam a aldosterona e outros corticosteróides e são caracterizadas como ARM. Embora fosse exigido que os doentes do ensaio *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF)*<sup>100</sup> tivessem características adicionais que aumentassem o risco (hospitalização recente por motivos cardiovasculares ou concentração elevada do peptídeo natriurético), os benefícios dos ARM provavelmente estendem-se a todos os doentes com IC sistólica, principalmente porque os dois ensaios controlados aleatórios sobre IC crónica são apoiados por um ensaio controlado aleatório em doentes com enfarte agudo do miocárdio.<sup>99,100,107</sup>

*Evidências principais que apoiam a utilização de antagonistas dos receptores mineralocorticóides*

- O ensaio *Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)*<sup>99</sup> foi realizado com o ARM espironolactona em doentes com IC grave.
- No RALES, 1663 doentes com FE  $\leq 35\%$  e na classe funcional III da NYHA (que tinham estado em classe IV nos 6 meses anteriores) foram distribuídos de forma aleatória por dois grupos de tratamento, um com placebo e outro com espironolactona 25-50 mg

### Quadro 14 Dose baseada nas evidências de medicamentos modificadores da doença utilizados em ensaios aleatorizados fulcrais sobre a insuficiência cardíaca (ou após enfarte do miocárdio)

	Dose inicial (mg)	Dose final (mg)
<b>Inibidor da ECA</b>		
Captopril <sup>a</sup>	6,25 t.i.d.	50 t.i.d.
Enalapril	2,5 b.i.d.	10-20 b.i.d.
Lisinopril <sup>b</sup>	2,5-5,0 o.d.	20-35 o.d.
Ramipril	2,5 o.d.	5 b.i.d.
Trandolapril <sup>a</sup>	0,5 o.d.	4 o.d.
<b>Betabloqueador</b>		
Bisoprolol	1,25 o.d.	10 o.d.
Carvedilol	3,125 b.i.d.	25-50 b.i.d.
Succinato de metoprolol (CR/XL)	12,5/25 o.d.	200 o.d.
Nebivolol <sup>c</sup>	1,25 o.d.	10 o.d.
<b>ARA</b>		
Candesartan	4 ou 8 o.d.	32 o.d.
Valsartan	40 b.i.d.	160 b.i.d.
Losartan <sup>b,c</sup>	50 o.d.	150 o.d.
<b>ARM</b>		
Eplerenona	25 o.d.	50 o.d.
Espironolactona	25 o.d.	25-50 o.d.

ECA = enzima de conversão da angiotensina; ARA = antagonista do receptor da angiotensina; b.i.d. = *bis in die* (duas vezes por dia); ARM = antagonista dos receptores mineralocorticóides; o.d. = *omni die* (um todos os dias); t.i.d. = *ter in die* (três vezes por dia).

<sup>a</sup>indica um inibidor da ECA em que a dosagem visada advém de ensaios realizados após um enfarte do miocárdio.

<sup>b</sup>indica medicamentos nos quais se verificou que uma dose mais elevada reduz a morbidade-mortalidade comparativamente com uma dose inferior do mesmo medicamento, mas não existe qualquer ensaio controlado aleatório controlado por placebo e a dose ideal é incerta.

<sup>c</sup>indica um tratamento sobre o qual não há evidências de que reduza a mortalidade cardiovascular ou por todas as causas em doentes com insuficiência cardíaca ou enfarte agudo do miocárdio (ou tenha comprovado não ser inferior a um tratamento que o faça).

uma vez por dia, acrescentada ao tratamento convencional. Na altura em que foi realizado este ensaio, não era comum tratar a IC com betabloqueadores, os quais eram utilizados em apenas 11% dos doentes.

- O tratamento com espironolactona resultou numa RRR de morte de 30% e numa RRR de hospitalização de 35% numa média de 2 anos após o início do tratamento. Trata-se de benefícios acrescidos aos já alcançados com o tratamento convencional, incluindo um inibidor da ECA.
- A RAR de mortalidade (após uma média de 2 anos de tratamento) em doentes com IC grave foi de 11,4%, correspondendo a um NNT (2 anos para salvar 1 vida) de 9.
- Mais recentemente, o ensaio EMPHASIS-HF<sup>100</sup> foi realizado em doentes com IC sistólica e sintomas ligeiros.
- No EMPHASIS-HF participaram 2737 doentes com idade  $\geq 55$  anos com sintomas da classe funcional II da NYHA e uma FE  $\leq 30\%$  ( $\leq 35\%$  se a duração do QRS foi  $> 130$  ms). Os doentes tinham de ter sido hospitalizados por motivo cardiovascular nos 6 meses anteriores ou ter uma elevada concentração do peptídeo natriurético no plasma e tinham de estar tratados com um inibidor da ECA, um ARA, ou ambos, e um betabloqueador.

- O tratamento com eplerenona (até 50 mg uma vez por dia) conduziu a uma RRR de 27% em morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Também se verificaram reduções nas taxas de morte por qualquer causa (24%), morte por motivo cardiovascular (24%), hospitalização por qualquer motivo (23%) e hospitalização por IC (42%). Estes benefícios foram obtidos com uma média de 21 meses a partir do início do tratamento e foram adicionais aos ganhos com o tratamento convencional, incluindo um inibidor da ECA e um betabloqueador.
- A RAR do objetivo primário composto de mortalidade-morbilidade em doentes com sintomas moderados foi de 7,7%, correspondendo a um NNT (para uma média de 21 meses com um evento evitado) de 13. A RAR em mortalidade foi de 3%, correspondendo a um NNT de 33.
- Estas descobertas são apoiadas por outro estudo controlado aleatorizado [Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS)], no qual participaram 6632 doentes, 3-14 dias após um enfarte agudo do miocárdio com uma FE  $\leq$  40% e IC ou diabetes.<sup>107</sup> Os doentes foram aleatoriamente selecionados para placebo ou eplerenona 25-50 mg uma vez por dia, adicionalmente ao tratamento convencional, incluindo um inibidor da ECA/ARA (87%) e um betabloqueador (75%). O tratamento com eplerenona resultou numa RRR de morte de 15%.
- A espironolactona e a eplerenona podem provocar hipercalemia e deterioração da função renal, condições pouco comuns nos ensaios clínicos, mas que podem ocorrer com mais frequência na prática clínica, especialmente em doentes idosos. Ambas devem ser utilizadas somente em doentes com função renal adequada e uma

### Outros tratamentos com benefícios mais incertos em doentes com insuficiência cardíaca sistólica sintomática (classe II-IV da NYHA)

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>ARA</b>			
Recomendado para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura em doentes com uma FE $\leq$ 40% e incapazes de tolerar um inibidor da ECA devido à tosse (os doentes também devem ser tratados com um betabloqueador e um ARM).	I	A	108,109
Recomendado para reduzir o risco de hospitalização por IC em doentes com uma FE $\leq$ 40% e sintomas persistentes (classe II-IV da NYHA), apesar do tratamento com um inibidor da ECA e um betabloqueador, que não tolerem um ARM. <sup>d</sup>	I	A	110, 111
<b>Ivabradina</b>			
Deve ser considerada para reduzir o risco de hospitalização por IC em doentes em ritmo sinusal com uma FE $\leq$ 35%, uma frequência cardíaca em repouso $\geq$ 70 b.p.m. e sintomas persistentes (classe II-IV da NYHA), apesar do tratamento com uma dose baseada nas evidências de um betabloqueador (ou dose máxima tolerada abaixo desse valor), um inibidor da ECA (ou ARA), e um ARM (ou ARA). <sup>e</sup>	IIa	B	112
Pode ser considerada para reduzir o risco de hospitalização por IC em doentes em ritmo sinusal com uma FE $\leq$ 35% e uma frequência cardíaca $\geq$ 70 b.p.m., que não tolerem um betabloqueador. Os doentes também devem ser tratados com um inibidor da ECA (ou ARA), e um ARM (ou ARA). <sup>e</sup>	IIb	C	-
<b>Digoxina</b>			
Pode ser considerada para reduzir o risco de hospitalização por IC em doentes em ritmo sinusal com uma FE $\leq$ 45%, que não tolerem um betabloqueador (a ivabradina é uma alternativa em doentes com uma frequência cardíaca $\geq$ 70 b.p.m.). Os doentes também devem ser tratados com um inibidor da ECA (ou ARA), e um ARM (ou ARA).	IIb	B	113
Pode ser considerado para reduzir o risco de hospitalização por IC em doentes com uma FE $\leq$ 45% e sintomas persistentes (classe II-IV da NYHA), apesar do tratamento com um betabloqueador, um inibidor da ECA (ou ARA) e um ARM (ou ARA).	IIb	B	113
<b>H-ISDN</b>			
Pode ser considerada uma alternativa aos inibidores da ECA ou ARA, caso nenhum destes seja tolerado, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura em doentes com uma FE $\leq$ 45% e VE dilatado (ou FE $\leq$ 35%). Os doentes também devem ser tratados com um betabloqueador e um ARM.	IIb	B	114, 115
Pode ser considerada para reduzir o risco de morte prematura e hospitalização por IC em doentes com uma FE $\leq$ 45% e VE dilatado (ou FE $\leq$ 35%) e sintomas persistentes (classe II-IV da NYHA), apesar do tratamento com um betabloqueador, um inibidor da ECA (ou ARA) e um ARM (ou ARA).	IIb	B	116
Pode considerar-se que um preparado de n-3 PUFA para reduzir o risco de morte e o risco de hospitalização por motivo cardiovascular em doentes tratados com um inibidor da ECA (ou ARA), um betabloqueador e um ARM (ou ARA).	IIb	B	117

ECA = enzima de conversão da angiotensina; ARA = antagonista do receptor da angiotensina; CHARM-Added = *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Added*; FE = Fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; H-ISDN = hidralazina e dinitrato de isossorbido; ARM = antagonista dos receptores mineralocorticóides; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

<sup>d</sup>No ensaio CHARM-Added, o candesartan também reduziu a mortalidade por causa cardiovascular.

<sup>e</sup>A Agência Europeia do Medicamento aprovou a utilização de ivabradina em doentes com uma frequência cardíaca  $\geq$ 75 b.p.m.

<sup>f</sup>Preparação estudada no ensaio mencionado; o ensaio GISSI-HF não tinha qualquer limite de FE.

concentração de potássio no soro normal. Caso alguma destas seja utilizada, é obrigatório monitorizar os valores de eletrólitos no soro e a função renal do doente.

- A espironolactona pode ainda provocar uma sensação de desconforto mamário e aumento de volume nos homens (10% comparado com 1% no placebo, no RALES).<sup>99</sup> Este efeito secundário é pouco frequente com a eplerenona.

No Quadro Web 13 é fornecida orientação prática sobre a utilização dos ARM.<sup>102</sup>

### 7.2.3 Outros tratamentos recomendados em doentes seleccionados com insuficiência cardíaca sistólica

Esta secção descreve outros tratamentos que tem valor em doentes com IC sistólica. No entanto, não foi claramente comprovado que reduzam a mortalidade por todas as causas [ou no caso da hidralazina e dinitrato de isossorbido (H-ISDN), foi claramente comprovado apenas em afro-americanos]. A maioria destes medicamentos apresentou benefícios convincentes em termos de redução dos sintomas, hospitalização por IC, ou ambos, e são uma alternativa útil ou tratamentos adicionais em doentes com IC.

### 7.2.4 Antagonistas dos receptores da angiotensina

Os ARA continuam recomendados como uma alternativa para doentes que não tolerem inibidores da ECA.<sup>109,109</sup> No entanto, os ARA já não são a primeira recomendação em doentes com IC e uma FE  $\leq$  40%, que permanecem sintomáticos apesar do tratamento ideal com um inibidor da ECA e um betabloqueador. Isto deve-se ao facto de no EMPHASIS-HF, a espironolactona ter conduzido a uma maior redução da morbidade-mortalidade do que o constatado nos ensaios ARB «add-on» apresentados abaixo, e porque nos ensaios *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) e EMPHASIS-HF o tratamento com ARM reduziu a mortalidade por todas as causas, ao passo que o tratamento ARA «add-on» não.

#### Evidência principal

- Dois ensaios clínicos de referência com controlo de placebo [*Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) e CHARM-Added] distribuíram de forma aleatória ~7600 doentes com IC sintomática ligeira a grave por dois grupos, um com placebo e outro com ARA (valsartan e candesartan), combinados com um tratamento com um inibidor da ECA (em 93% dos doentes no Val-HeFT e todos no CHARM-Added).<sup>110,111</sup> Por outro lado, foi administrado um betabloqueador em 35% dos doentes do Val-HeFT e 55% do estudo CHARM-Added.
- Os dois ensaios concluíram que o tratamento com ARA reduziu o risco de hospitalização por IC (RRR 24% no Val-HeFT e 17% no CHARM-Added), mas não de internamento por todas as causas. Registou-se uma RRR do risco de morte por causa cardiovascular de 16% com candesartan no estudo CHARM-Added. Estes benefícios foram acrescidos aos adquiridos com o tratamento convencional, incluindo um diurético, digoxina, um inibidor da ECA e um betabloqueador (mas poucos doentes estavam a tomar um ARM).
- A RAR do objetivo primário composto de mortalidade-morbidade em doentes com IC ligeira a moderada foi de 4,4%, correspondendo a um NNT de 23 (para uma média de 41 meses com um evento evitado) no CHARM-Added. No ensaio Val-HeFT os valores registados foram RAR igual a 3,3% e NNT igual a 30 (durante uma média de 23 meses).
- Os ensaios CHARM e Val-HeFT também apontaram para uma melhoria dos sintomas e da qualidade de vida com ARA. Outros ensaios demonstraram que estes agentes ajudam a melhorar a capacidade de exercício.

- CHARM-Alternative foi um ensaio aleatorizado controlado por placebo com candesartan, que incluiu 2028 doentes com uma FEVE  $\leq$  40%, intolerantes a inibidores da ECA. O tratamento com candesartan resultou numa RRR de hospitalização por motivo cardiovascular ou IC de 23% (RAR 7%, NNT igual a 14, durante 34 meses de seguimento).<sup>108</sup> O valsartan também foi benéfico no sub-conjunto de doentes do ensaio Val-HeFT não tratados com um inibidor da ECA.<sup>109</sup>
- Outro ensaio [*Evaluation of Losartan In The Elderly (ELITE) III*]<sup>118</sup> não comprovou que 50 mg de losartan uma vez por dia fossem tão eficazes como 50 mg de captopril três vezes por dia. No entanto, um ensaio aleatorizado controlado subsequente [*Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL)*]<sup>119</sup> demonstrou que 150 mg de losartan uma vez por dia era superior a 50 mg uma vez por dia, apoiando as descobertas semelhantes do ensaio *Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS)* com lisinopril como inibidor da ECA - ver acima. No ensaio HEAAL houve uma RRR de 10% na morte ou hospitalização por IC no grupo de dose elevada de losartan (P = 0,027) com um seguimento em média de 4,7 anos. Os resultados destes dois ensaios, ATLAS<sup>90</sup> e HEAAL,<sup>119</sup> indicam que foi obtido maior benefício com a utilização de doses mais elevadas de bloqueadores do sistema renina-angiotensina e sublinham a importância de obter, se possível, as doses finais que se comprovou serem benéficas nos ensaios controlados aleatorizados principais.
- Também em defesa do uso de ARA veio o ensaio Valsartan no enfarte agudo do miocárdio (VALIANT),<sup>120</sup> um ensaio em que 14 703 doentes com IC, disfunção sistólica do VE ou ambos após enfarte agudo do miocárdio, receberam tratamento com captopril, valsartan, ou uma combinação dos dois. Considerou-se que o valsartan não é inferior ao captopril. Num ensaio semelhante [*Optimal Therapy in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL)*]<sup>121</sup>, 50 mg de losartan uma vez por dia não comprovou a não inferioridade em relação ao captopril.

No Quadro Web 11 é fornecida orientação prática sobre a utilização de um ARA.<sup>102</sup>

### 7.2.5 Ivabradina

A ivabradina é um medicamento que inibe o canal  $I_f$  no nó sinusal. O seu único efeito farmacológico conhecido é abrandar a frequência cardíaca em doentes em ritmo sinusal (não reduz a frequência ventricular na FA).

#### Evidência principal

- O ensaio *Systolic Heart failure treatment with the  $I_f$  inhibitor ivabradine Trial (SHIFT)* incluiu 6588 doentes na classe funcional II-IV da NYHA, ritmo sinusal com uma frequência  $\geq$  70 b.p.m. e uma FE  $\leq$  35%.<sup>112</sup> Também foi exigido que os doentes tivessem sido hospitalizados por IC nos 12 meses anteriores. Foram seleccionados aleatoriamente para tomar ivabradina (aumentada até à dose máxima de 7,5 mg duas vezes por dia) ou placebo, associados a um diurético (em 84%), digoxina (22%), um inibidor da ECA (79%), um ARA (14%), um betabloqueador (90%) e um ARM (60%). No entanto, apenas 26% dos doentes estavam a tomar um betabloqueador em dose máxima. O tempo médio de seguimento foi de 23 meses. A RRR no resultado composto primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC foi de 18% (P < 0,0001); a redução na morte cardiovascular (ou morte por todas as causas) não foi significativa, mas a RRR na hospitalização por IC foi de 26%. A RAR do objetivo composto primário de mortalidade-morbidade foi de 4,2%, correspondendo a um NNT (para uma média de

23 meses com um evento evitado) de 24. A ivabradina também melhorou a função do VE e a qualidade de vida.

- Cinco por cento dos doentes a fazer tratamento com ivabradina tinham bradicardia sintomática comparativamente com 1% do grupo de placebo ( $P < 0,0001$ ). Foram referidos efeitos secundários visuais (fosfenos) por 3% dos doentes do grupo de ivabradina e 1% dos doentes no grupo de placebo ( $P < 0,0001$ ).
- O ensaio *Morbidity-mortality Evaluation of the I<sub>1</sub> inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL)* fornece evidências de segurança adicionais, um ensaio no qual 10 917 doentes com doença cardíaca coronária e uma FE  $< 40\%$  foram designados para tratamento com 7,5 mg de ivabradina duas vezes por dia ou placebo e acompanhados durante um período médio de 19 meses. Embora a ivabradina não tenha reduzido o resultado primário de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou hospitalização por IC, foi bem tolerada.<sup>122</sup>

### 7.2.6 Digoxina e outros glicosídeos digitálicos

Em doentes com IC e FA sintomática, a digoxina pode ser utilizada para abrandar a frequência ventricular rápida, embora sejam preferíveis outros tratamentos (ver a Secção 10.1).

A digoxina também pode ser utilizada em doentes em ritmo sinusal com IC sintomática e FEVE  $\leq 40\%$ , conforme recomendado abaixo, com base na evidência resumida abaixo.<sup>113</sup>

#### Evidência principal

- Existe um único ensaio [*Digitalis Investigation Group (DIG)*] de grande dimensão realizado com digoxina em doentes com IC sintomática e FE baixa.<sup>113</sup>
- No ensaio DIG, 6800 doentes com FE  $\leq 45\%$  e classe funcional II-IV da NYHA foram submetidos de forma aleatória a tratamento com placebo ou digoxina (0,25 mg 1  $\times$  dia), em associação a um diurético e a um inibidor da ECA. Trata-se de um ensaio realizado antes de se ter tornado prática comum utilizar betabloqueadores para o tratamento da IC.<sup>113</sup>
- O tratamento com digoxina não alterou a mortalidade de todas as causas, embora tenha resultado numa RRR de internamento por agravamento da IC de 28% ao longo de uma média de 3 anos após o início do tratamento. A RAR absoluta foi de 7,9%, em relação a um NNT (de 3 anos para evitar um internamento) de 13.
- Estas descobertas são apoiadas por uma meta-análise de ensaios de menor dimensão, os quais sugerem que a digoxina pode melhorar os sintomas e prevenir a deterioração.<sup>123</sup>
- A digoxina pode provocar arritmias auriculares e ventriculares, especialmente na presença de hipocalemia, pelo que a monitorização seriada dos eletrólitos do soro e da função renal é obrigatória.
- A eficácia e segurança de outros digitálicos, como a digitoxina não foram adequadamente estudados na insuficiência cardíaca.

### 7.2.7 Combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida

Num ensaio relativamente pequeno realizado exclusivamente em homens (e antes de os betabloqueadores ou inibidores da ECA serem utilizados para tratar a IC), esta combinação de vasodilatadores conduziu a uma redução limite da mortalidade comparativamente com o placebo.<sup>114,116</sup> Num ensaio subsequente, a adição de H-ISDN à terapêutica convencional (inibidor da ECA, betabloqueador e ARM) reduziu a morbidade e a mortalidade (e melhorou os sintomas) em afro-americanos com IC.<sup>116</sup> A população de doentes seleccionados estudada, ensaio relativamente pequeno, e o término precoce (em

benefício da mortalidade) deixaram incertezas sobre o valor real desta terapêutica de combinação, especialmente em doentes que não fossem afro-americanos.

#### Evidência principal

- Existem dois ensaios controlados por placebo (V-HeFT-I e A-HeFT) e de forma ativa (V-HeFT-II) com H-ISDN.<sup>114,116</sup>
- No V-HeFT-I, 642 foram seleccionados aleatoriamente para fazer parte do grupo de placebo, prazosina ou H-ISDN associada a um diurético e digoxina.<sup>114</sup> Nenhum doente foi tratado com betabloqueadores ou inibidores da ECA (e a utilização de ARM não foi documentada). As taxas de mortalidade nos grupos placebo e prazosina não foi distinta. Com a H-ISDN, verificou-se uma tendência para a redução da mortalidade por todas as causas durante o período total de acompanhamento (média de 2,3 anos): RRR 22%; RAR 5,3%; NNT 19. A H-ISDN aumentou a capacidade de exercício e a FEVE comparativamente com o placebo.
- No ensaio A-HeFT, 1050 homens e mulheres afro-americanos da classe III ou IV da NYHA foram seleccionados aleatoriamente para o grupo de placebo ou H-ISDN, associado a um diurético (em 90%), digoxina (60%), um inibidor da ECA (70%), um ARA (17%) e espironolactona (39%).<sup>116</sup> A dose inicial de tratamento foi 20 mg ISDN/37,5 mg hidralazina três vezes por dia, aumentado para um objetivo de 40 mg/75 mg três vezes por dia. O ensaio foi interrompido precocemente, após um seguimento médio de 10 meses, devido a uma redução significativa da mortalidade (RRR 43%; RAR 4,0%; NNT = 25). A H-ISDN permitiu igualmente reduzir o risco de internamento por IC (RRR 33%) e uma melhoria da qualidade de vida.
- No ensaio V-HeFT-II, 804 homens, principalmente nas classes II ou III da NYHA, foram seleccionados aleatoriamente para o grupo de enalapril ou para o grupo de H-ISDN, associado a um diurético e digoxina.<sup>115</sup> Nenhum doente foi tratado com um betabloqueador. Com o grupo de H-ISDN, verificou-se uma tendência para o aumento da mortalidade por todas as causas durante o período total de seguimento (média de 2,5 anos): o aumento relativo de risco foi de 28%.
- Dores de cabeça, tonturas/hipotensão e náuseas foram os efeitos adversos mais comuns registados com H-ISDN. Verificou-se artralgia em cerca de 5-10% dos doentes no ensaio V-HeFT I e II, que conduziu à descontinuação ou redução da dose de H-ISDN, e um aumento sustentado de anticorpos antinucleares em 2-3% dos doentes (embora fosse raro a síndrome do tipo lúpus).

### 7.2.8 Ácidos gordos polinsaturados de omega-3

O reduzido efeito do tratamento com ácidos gordos polinsaturados n-3 (PUFA) no ensaio *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-heart failure (GISSI-HF)* foi detetado apenas após o ajuste co-variável na análise estatística e não houve qualquer efeito na hospitalização por IC.<sup>117</sup> O efeito dos PUFA n-3 após um enfarte do miocárdio é incerto.

#### Evidência principal

- No ensaio GISSI-HF PUFA, foram seleccionados 6975 doentes com sintomas da classe II-IV da NYHA e uma FE  $\leq 40\%$  (ou caso fosse  $> 40\%$ , hospitalização por IC no ano anterior) para tomar placebo ou 1 g por dia de um preparado de PUFA n-3 associado à terapêutica padrão, incluindo um inibidor da ECA/ARA em 94%, um betabloqueador em 65% e espironolactona em 39%.<sup>117</sup> O acompanhamento médio foi de 3,9 anos. O tratamento

com PUFA n-3 conduziu a uma RRR de 8% no resultado composto co-primário de morte ou hospitalização por motivo cardiovascular numa análise ajustada (P ajustado = 0,009). Não houve qualquer redução na hospitalização por IC, mas houve um RRR de 10% na mortalidade por causa cardiovascular (P ajustado = 0,045) e RRR de 7% na hospitalização por motivo cardiovascular (P ajustado = 0,026).

- Estas descobertas foram apoiadas por um ensaio efetuado após um enfarte do miocárdio (GISSI-Prevenzione124), mas não por outro (OMEGA125). No GISSI-Prevenzione, no qual participaram 11 324 doentes após um enfarte do miocárdio recente (≤ 3 meses), os doentes tomaram placebo ou 1 g uma vez por dia de PUFA n-3. O tratamento com PUFA n-3 conduziu a uma RRR de 10% no resultado primário composto de morte, enfarte do miocárdio, ou AVC (bastante motivado por uma redução na morte por causa cardiovascular).
- Para o ensaio OMEGA foram seleccionados aleatoriamente 3851 doentes, 3-14 dias após um enfarte agudo do miocárdio, para o grupo placebo ou para o grupo de 1 g PUFA n-3 uma vez por dia durante um ano. Os resultados não diferiram entre os grupos de tratamento.
- Os preparados de PUFA n-3 diferem na composição e a dose pode ser importante.
- Os principais efeitos adversos dos PUFA n-3 comunicados nestes ensaios foram náuseas e outros distúrbios gastrointestinais ligeiros.

### 7.3 Tratamentos não recomendados (benefício não comprovado)

#### 7.3.1 Inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A («estatinas»)

Embora haja evidências sólidas que comprovam o valor das estatinas em doentes com doença aterosclerótica (arterial), a maioria dos ensaios excluiu doentes com IC (pois não era claro se seria benéfico para os doentes<sup>126</sup>). Dois ensaios recentes estudaram o tratamento com estatinas especificamente em doentes com IC crónica e não demonstraram evidências convincentes do seu benefício (embora houvesse poucas evidências de que fosse prejudicial).<sup>127,128</sup> Apesar das evidências em outras áreas da medicina cardiovascular, as evidências não incitam, por esse motivo, ao início de tratamento com estatinas na maioria dos doentes com IC crónica.

#### Evidência principal

- Os ensaios *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure* (CORONA) e GISSI-HF compararam a rosuvastatina com placebo em doentes com IC sintomática.<sup>127,128</sup>
- No ensaio CORONA, participaram 5011 doentes idosos (≥ 60 anos) com IC sintomática (classe II-IV da NYHA) de etiologia isquémica com uma FE ≤ 40%, nos quais o investigador considerou que não era necessária terapêutica para reduzir o colesterol. A rosuvastatina não reduziu o objetivo primário (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC) nem a mortalidade por todas as causas.<sup>127</sup>
- No ensaio GISSI-HF sobre estatinas participaram 4574 doentes com IC sintomática (classe II-IV da NYHA) de etiologia isquémica e não-isquémica. Os doentes tinham uma FE ≤ 40% (ou caso fosse > 40%, hospitalização por IC no ano anterior) e foram seleccionados aleatoriamente para tomar placebo ou 10 mg, uma vez por dia, de rosuvastatina, associados à terapêutica padrão, incluindo um inibidor da ECA/ARA em 94%, um betabloqueador em 63% e espirolactona em 40%. O tempo médio de seguimento

foi de 3,9 anos. Os objetivos co-primários de mortalidade por todas as causas e os compostos de morte por todas as causas ou hospitalização por motivo cardiovascular não foram reduzidos pela rosuvastatina.

#### 7.3.2 Inibidores da renina

Atualmente, dois ensaios de morbidade-mortalidade estão a avaliar um inibidor da renina (aliskiren). Neste momento não é recomendado como alternativa a um inibidor da ECA ou um ARA.<sup>129,130</sup>

#### 7.3.3 Anticoagulantes orais

Para além dos doentes com FA (IC-FER e IC-FEP), não há evidências de que um anticoagulante oral reduz a mortalidade-morbidade comparativamente com o placebo ou a aspirina (ver a Secção 10.1)<sup>130a</sup>

### 7.4 Tratamentos não recomendados (podem provocar lesões)

#### Tratamentos farmacológicos indicados em potencialmente todos os doentes com insuficiência cardíaca sistólica sintomática (classe funcional II-IV da NYHA)

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
As tiazolidinedionas (glitazonas) não devem ser utilizadas, pois causam o agravamento da IC e aumentam o risco de hospitalização por IC.	III	A	131-133
A maioria dos BCC (exceptuando a amlodipina e a felodipina) não deve ser usada, pois têm um efeito inotrópico negativo e causam o agravamento da IC.	III	B	134
Os AINEs e os inibidores da COX-2 devem ser evitados, se possível, pois podem causar retenção de sódio e água, deteriorando a função renal e causando um agravamento da IC.	III	B	135, 136
A adição de um ARA (ou inibidor da renina) à combinação de um inibidor da ECA e de um antagonista de mineralocorticóides NÃO é recomendada devido ao risco de disfunção renal e hipercalcemia.	III	C	

ECA = enzima de conversão da angiotensina; ARA = antagonista do receptor da angiotensina; BCC = bloqueador dos canais do cálcio; COX = ciclo-oxigenase; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; AINE = anti-inflamatório não esteróide; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

## 7.5 Diuréticos

Os efeitos dos diuréticos na mortalidade e morbidade não foram estudados em doentes com IC, ao contrário dos inibidores da ECA, dos betabloqueadores e dos ARM (entre outros tratamentos). No entanto, os diuréticos aliviam a dispneia e o edema e, por este motivo, são recomendados em doentes com sinais e sintomas de congestão, independentemente da FE.

Os diuréticos de ansa produzem uma diurese mais intensa e mais curta do que as tiazidas, que causam uma diurese mais suave e prolongada. As tiazidas podem ser menos eficazes em doentes com função renal reduzida. Normalmente, nos casos de IC-FER preferem-se os diuréticos de ansa às tiazidas, embora atuem sinergeticamente e possa utilizar-se esta combinação (normalmente de forma temporária) para tratar edemas resistentes.

O objetivo da utilização de diuréticos é obter e manter a euvolemia (o «peso seco» do doente) com a menor dose possível. Isto significa que a dose deve ser ajustada, especialmente após recuperação do peso corporal seco para evitar o risco de desidratação, que conduz a hipotensão e disfunção renal. Isto significa reduzir o débito cardíaco em doentes com IC-FEP e frequentemente impede desnecessariamente a utilização (ou obtenção da dose pretendida) de outras terapêuticas modificadoras da doença, como inibidores da ECA (ou ARA) em doentes com IC-FER. Muitos pacientes podem receber formação para ajustar a sua própria dose de diuréticos, com

**Quadro 16 Doses de diuréticos habitualmente utilizadas para tratar a insuficiência cardíaca (com e sem uma fração de ejeção preservada, crónica e aguda)**

Diuréticos	Dose inicial (mg)	Dose diária comum (mg)		
<b>Inibidor da ECA</b>				
Furosemida	20-40	40-240		
Bumetanida	0,5-1,0	1-5		
Torasepada	5-10	10-20		
<b>Tiazidas<sup>b</sup></b>				
Bendroflumetiazida	25	2,5-10		
Hidroclorotiazida	25	12,5-100		
Metolazona	2,5	2,5-10		
Indapamida <sup>c</sup>	2,5	2,5-5		
<b>Diuréticos poupadores de potássio<sup>d</sup></b>				
	+IECA/ ARA	-IECA/ ARA	+IECA/ ARA	-IECA/ ARA
Espironolactona/ eplerenona	12,5-25	50	50	100-200
Amilorida	2,5	5	5-10	10-20
Triamtereno	25	50	100	200

IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA = antagonista do receptor da angiotensina.

<sup>a</sup>Orais ou endovenoso; poderá ser necessário ajustar a dose de acordo com o volume/peso; doses excessivas podem provocar disfunção renal e ototoxicidade.

<sup>b</sup>Não utilizar tiazidas se a taxa de filtração glomerular estimada for < 30 mL/min, excepto caso prescrita sinergeticamente com diuréticos de ansa.

<sup>c</sup>A indapamida é uma sulfonamida sem as propriedades químicas da tiazida.

<sup>d</sup>É sempre preferível um antagonista do receptor de mineralocorticóides (ARM), ou seja espironolactona/eplerenona. A amilorida e a triamtereno não devem ser combinadas com um ARM.

base na monitorização de sintomas/sinais de congestão e medições diárias do peso.

No Quadro Web 15 é fornecida orientação prática sobre a utilização de diuréticos e as doses dos diuréticos habitualmente utilizadas são apresentadas no Quadro 16.

### Utilização de diuréticos poupadores de potássio e suplementos de potássio

- Caso seja utilizado um diurético que cause a perda de potássio em associação a um inibidor da ECA e a um ARM (ou ARA), habitualmente não é necessário proceder à reposição de potássio.
- A toma de diuréticos poupadores de potássio ou suplementos em combinação com um inibidor da ECA (ou ARA) e um ARM pode causar hipercalemia grave.
- Não se recomenda a utilização conjunta destes três medicamentos: inibidor da ECA, ARM e ARA.

## 8. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (insuficiência cardíaca diastólica)

Desconhece-se, até à data, qualquer tratamento que tenha dado provas, de forma convincente, de reduzir a morbidade e mortalidade em doentes com IC-FEP. Os diuréticos permitem controlar os níveis de sódio e a retenção de líquidos e aliviar a dispneia e o edema, tal como na IC-FER. Considera-se igualmente relevante haver um tratamento ajustado de hipertensão e isquemia do miocárdio, assim como o controlo da frequência ventricular em doentes com IC (ver a Secção 11). Realizaram-se dois pequenos estudos (< 30 doentes cada) que revelaram que o verapamil, bloqueador do canal do cálcio (BCC) limitador da frequência cardíaca, pode contribuir para uma melhoria da capacidade de exercício e dos sintomas neste tipo de doentes.<sup>137,138</sup> Os BCC limitadores da frequência cardíaca também podem ser úteis para o controlo da frequência ventricular em doentes com FA e no tratamento da hipertensão e da isquemia miocárdica (o que não é o caso em doentes com IC-FER, nos quais a ação inotrópica negativa pode ser perigosa). Os betabloqueadores também podem ser utilizados para controlar a frequência ventricular em doentes com IC-FEP e FA.

Os medicamentos que devem ser evitados na IC-FER (ver a Secção 7.4) também devem ser evitados na IC-FEP, à excepção dos BCC. Os principais ensaios sobre mortalidade-morbidade são:

- O ensaio *Candesartan in Heart Failure* com 3023 doentes: O ensaio *Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Preserved*, que não apresentou qualquer redução do objetivo primário composto (morte cardiovascular ou hospitalização por IC).<sup>139</sup>
- O ensaio *Perindopril for Elderly People with Chronic Heart failure trial* (PEP-CHF) com 850 doentes, que não apresentou qualquer redução do objetivo primário composto de morte ou hospitalização por IC.<sup>140</sup>
- O ensaio *Irbesartan in heart failure with preserved systolic function trial* (I-Preserve) com 4128 doentes, que não apresentou qualquer redução do resultado primário composto de morte ou hospitalização por motivo cardiovascular (especificamente, IC, enfarte do miocárdio, angina instável, arritmia ou AVC).<sup>141</sup>

## 9. Tratamento não cirúrgico com dispositivos da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (insuficiência cardíaca sistólica)

Esta secção aborda a utilização de CDI e CRT. Embora não se tenha realizado nenhum ensaio novo sobre o CDI desde a publicação das recomendações de 2008,<sup>1</sup> realizaram-se vários ensaios importantes utilizando a CRT, que contribuíram para a alteração das recomendações (ver abaixo). Existe pesquisa sobre outras tecnologias, incluindo um colete para desfibrilhador<sup>142</sup> e monitores implantáveis («autónomo» ou incorporado em outros dispositivos), mas ainda não há evidências suficientes para que possam ser utilizados nas recomendações.

### 9.1 Cardioversores desfibrilhadores implantáveis

Aproximadamente metade das mortes em doentes com IC, especialmente nos doentes com sintomas ligeiros, ocorre súbita e inesperadamente e muitos, se não a maioria, destes casos estão relacionados com arritmias ventriculares (enquanto outros podem estar relacionados com bradicardia e assistolia). Assim, a prevenção da morte súbita é um objetivo importante na IC. Enquanto os principais antagonistas neuro-humorais modificadores da doença supramencionados reduzem o risco de morte súbita, não travam a doença. Os medicamentos antiarrítmicos específicos não diminuem o risco (e podem inclusivamente aumentá-lo).<sup>143</sup> Por este motivo, o CDI desempenha um papel importante na redução do risco de morte por arritmia ventricular.

#### 9.1.1 Prevenção secundária de morte súbita cardíaca

##### Evidência principal

Os CDI reduzem a mortalidade nos sobreviventes de paragem cardíaca e em doentes com arritmias ventriculares sintomáticas sustentadas. Consequentemente, recomenda-se um CDI nesses doentes, independentemente da FE, com bom estado funcional, esperança de vida > 1 ano e nos quais a intenção seja aumentar o período de sobrevivência.<sup>144,147</sup>

#### 9.1.2 Prevenção primária de morte súbita cardíaca

##### Evidência principal

- No ensaio *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)* participaram 2521 doentes com cardiomiopatia dilatada não isquémica ou IC isquémica, sem arritmia ventricular sintomática anterior e uma FE ≤ 35%, que estivessem na classe funcional II ou III da NYHA. Estes doentes foram seleccionados aleatoriamente para o grupo placebo, amiodarona, ou um CDI, em conjunto com um tratamento convencional, incluindo um inibidor da ECA ou ARA (96%) e um betabloqueador (69%); a utilização de ARM não foi divulgada.<sup>149</sup>
- O tratamento com um CDI conduziu a uma RRR na morte de 23% (P = 0,007) com um acompanhamento médio de 45,5 meses. Este benefício foi adicional ao ganho com o tratamento convencional, incluindo um inibidor da ECA e um betabloqueador. A amiodarona não reduziu a mortalidade.
- A RAR de mortalidade com um CDI foi de 6,9%, correspondendo a um NNT (para 45,5 meses com uma morte evitada) de 14.

### Recomendações para a utilização de cardioversores desfibrilhadores implantados em doentes com insuficiência cardíaca

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Prevenção secundária</b> Recomenda-se um CDI num doente com arritmia ventricular, que cause instabilidade hemodinâmica, com esperança de vida > 1 ano com um bom estado funcional, para reduzir o risco de morte súbita.	I	A	144-147
<b>Prevenção primária</b> Recomenda-se um CDI num doente com IC cardíaca (classe II-III da NYHA) e um FE ≤ 35%, apesar de ≥ 3 meses de tratamento com terapêutica farmacológica otimizada, com esperança de vida > 1 ano com bom estado funcional, para reduzir o risco de morte súbita			
(I) etiologia isquémica e > 40 dias após um enfarte agudo do miocárdio	I	A	148, 149
(II) etiologia não isquémica	I	B	149

IC = insuficiência cardíaca; CDI = cardioversor desfibrilhador implantável; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

- Também em defesa do uso de CDI veio o ensaio *Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II)*,<sup>148</sup> um ensaio no qual os doentes com histórico de enfarte do miocárdio e uma FE ≤ 30% (59% dos quais se situavam na classe II ou III da NYHA) receberam tratamento convencional ou tratamento convencional associado a um CDI. A utilização de um CDI resultou numa RRR de 31% da mortalidade. Dois outros ensaios não apresentaram qualquer benefício em doentes tratados anteriormente com um CDI (≤ 40 dias) após um enfarte do miocárdio.<sup>150,151</sup> Por este motivo, a utilização de um CDI em doentes com doença cardíaca coronária recebe um nível de evidência A, mas apenas em doentes > 40 dias após um enfarte agudo do miocárdio.
- Há menos evidências em doentes com IC não isquémica, com um ensaio de dimensão moderada [*Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE)*, n = 458], que demonstrou apenas uma tendência não significativa para uma redução na mortalidade, daí advém o nível B de evidência.<sup>152</sup>
- O implante de um CDI deve considerar-se apenas após um período suficiente de optimização da terapêutica médica (no mínimo 3 meses) e apenas se a FE permanecer persistentemente baixa.
- A terapêutica com CDI não está indicada para doentes na classe IV da NYHA com sintomas severos, que não respondam aos medicamentos e que não sejam candidatos a CRT, a um dispositivo de assistência ventricular, ou transplante cardíaco (pois esses doentes têm uma esperança de vida bastante reduzida e são mais susceptíveis à morte por insuficiência de bombeamento).

- Os doentes devem receber aconselhamento relativo ao objetivo de um CDI e às complicações relacionadas com a utilização do mesmo (predominantemente choques inapropriados).<sup>153</sup>
- Caso a IC piore, pode considerar-se a desativação do CDI de um doente, após discussão adequada com o doente e com o(s) prestador(es) de cuidados.

## 9.2 Terapêutica de Ressincronização Cardíaca

Dois estudos randomizados e controlados de grande dimensão revelaram que a CRT tem benefício nos doentes com sintomas ligeiros (classe II da NYHA),<sup>154,155</sup> bem como nos doentes mais sintomáticos.<sup>156,157</sup> É pouco discutível que os doentes com

FEVE baixa ( $\leq 30\%$ ), ritmo sinusal, marcado alargamento do QRS ( $\geq 150$  ms) com morfologia de bloqueio de ramo esquerdo, e com previsível bom estado funcional por mais de 1 ano devam receber CRT, independentemente da gravidade dos sintomas. Existe menos consenso sobre os doentes com bloqueio de ramo direito ou outro atraso da condução intraventricular (com base em análises de sub-grupos) e sobre os doentes com FA (porque a maioria dos ensaios excluiu estes doentes e porque uma frequência ventricular elevada impediria a ressincronização). Outra área de debate são os procedimentos a adoptar nos doentes com IC-FER sem indicação para CRT, mas que necessitam de um *pacemaker* convencional.<sup>158</sup> A possibilidade de que doentes com QRS de duração  $< 120$  ms possam ter «assincronia mecânica» (detetável através por imagiologia) e possam beneficiar de CRT, representa outra área de interesse na investigação, mas ainda não foi comprovada.<sup>159,160</sup>

### Recomendações para a utilização de CRT em que existe forte evidência – doentes em ritmo sinusal em classe funcional III da NYHA e doentes em classe IV em ambatório, com fração de ejeção persistentemente reduzida, apesar de terapêutica farmacológica otimizada

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>QRS com morfologia de BRE</b> A CRT-P/CRT-D é recomendada em doentes em ritmo sinusal com uma duração do QRS $\geq 120$ ms, QRS com morfologia de BRE, e FE $\leq 35\%$ , com esperança de vida $> 1$ ano com um bom estado funcional, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	I	A	156, 157
<b>QRS sem morfologia de BRE</b> A CRT-P/CRT-D deve ser considerada em doentes em ritmo sinusal com uma duração do QRS $\geq 150$ ms, independentemente da morfologia do QRS, e uma FE $\leq 35\%$ , com esperança de vida $> 1$ ano com um bom estado funcional, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	Ila	A	156, 157

CRT-D = terapêutica de ressincronização cardíaca - desfibrilhador; CRT-P = terapêutica de ressincronização cardíaca - *pacemaker*; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

### Recomendações para a utilização de CRT em que existe forte evidência – doentes em ritmo sinusal, em classe funcional III da NYHA e fração de ejeção persistentemente reduzida, apesar de terapêutica farmacológica otimizada

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>QRS com morfologia de BRE</b> A CRT, preferencialmente a CRT-D, é recomendada em doentes em ritmo sinusal com QRS de duração $\geq 130$ ms e morfologia de BRE, e FE $\leq 30\%$ , com esperança de vida $> 1$ ano com um bom estado funcional, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	I	A	154, 155
<b>QRS sem morfologia de BRE</b> A CRT, preferencialmente a CRT-D, deve ser considerada em doentes em ritmo sinusal com QRS de duração $\geq 150$ ms, independentemente da morfologia do QRS, e FE $\leq 30\%$ , com esperança de vida $> 1$ ano com um bom estado funcional, para reduzir o risco de hospitalização por IC e o risco de morte prematura.	Ila	A	154, 155

CRT-D = terapêutica de ressincronização cardíaca - desfibrilhador; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

## 9.2.1 Recomendações para terapêutica de ressincronização cardíaca com forte evidência

*Evidências principais que apoiam a utilização da terapêutica de ressincronização cardíaca*

Insuficiência cardíaca moderada a gravemente sintomática

- Dois estudos chave, randomizados e controlados por placebo [*Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION)* e *Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study (CARE-HF)*] selecionaram aleatoriamente 2333 doentes com IC moderada a grave (classe III ou IV da NYHA) para receberem terapêutica médica otimizada ou terapêutica médica otimizada associada a CRT.<sup>156,157</sup> Os doentes do ensaio COMPANION estavam em ritmo sinusal, tinham FE  $\leq 35\%$ , QRS com duração de pelo menos 120 ms e registo de uma hospitalização no ano anterior por IC ou equivalente. Os doentes no CARE-HF estavam em ritmo sinusal e tinham FE  $\leq 35\%$ , duração do QRS  $\geq 120$  ms (caso a duração do QRS fosse de 120-149 ms, teriam de respeitar outro critério ecocardiográfico de assincronia) e dimensão telediastólica do VE mínima de 30 mm/m<sup>2</sup> (indexado à altura).
- Cada um destes dois ensaios mostrou que a CRT reduziu o risco de morte por qualquer causa e o internamento por agravamento da IC [RRR de morte de 24% com CRT sem CDI (CRT-P) e de 36% com CRT-desfibrilhador (CRT-D) no COMPANION, e de 36% com a CRT-P no CARE-HF]. No CARE-HF, a RRR de hospitalização por IC com a CRT-P foi de 52%. Estes benefícios foram acrescidos aos adquiridos com o tratamento convencional, incluindo diurético, digoxina, IECA, betabloqueador e ARM.
- A RAR com a CRT-D no *endpoint* composto de morte cardiovascular ou hospitalização de causa cardiovascular no COMPANION foi de 8,6%, correspondendo a um NNT para adiar um evento (durante um *follow-up* médio de ~16 meses) de 12. Os valores correspondentes para a CRT-P no CARE-HF (durante um *follow-up* médio de 29 meses) foram uma RAR de 16,6% e um NNT de 6.
- Estes ensaios demonstraram também que a CRT melhora os sintomas, qualidade de vida e função ventricular. Outros ensaios mostraram que esta intervenção melhora a capacidade de exercício.
- Considerando que estes doentes gravemente sintomáticos têm muito a ganhar, e atendendo a que não houve qualquer subgrupo de doentes que visivelmente não beneficiasse da CRT, os indivíduos nas classes funcionais III e IV da NYHA foram os que receberam a mais elevada indicação para CRT.

IC ligeira a moderadamente sintomática

- Em dois dos principais ensaios controlados por placebo foram selecionados 3618 doentes com IC ligeira (MADIT-CRT, 15% na classe I e 85% na classe II da NYHA) a moderada [*Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT)*], 80% na classe II e 20% na classe III da NYHA], para terapêutica médica otimizada associada a CDI ou terapêutica médica otimizada associada a CRT-D.<sup>154,155</sup> Os doentes que participaram no MADIT-CRT tinham FE  $\leq 30\%$ , duração do QRS  $\geq 130$  ms e estavam em ritmo sinusal. Os doentes que participaram no RAFT tinham FE  $\leq 30\%$  e duração do QRS  $\geq 120$  ms (13% dos participantes tinham FA com uma frequência ventricular bem controlada).
- Cada um destes dois ensaios demonstrou que a CRT reduziu o *endpoint* primário composto de morte ou hospitalização por IC

(evento de IC no MADIT-CRT) (RRR de 34% no MADIT-CRT e de 25% no RAFT). Registou-se uma redução de 25% na mortalidade por todas as causas no RAFT ( $P = 0,003$ ), mas não houve qualquer redução da mortalidade no MADIT-CRT. Estes benefícios foram acrescidos aos adquiridos com o tratamento convencional, incluindo diurético, digoxina, IECA, betabloqueador, ARM e CDI.

- A RAR do *endpoint* primário composto de mortalidade-morbidade no MADIT-CRT foi de 8,1%, correspondendo a um NNT (com um evento evitado numa média de 2,4 anos) de 12. No ensaio RAFT os valores registados foram uma RAR de 7,1% e um NNT de 14 (durante uma média de 40 meses).
- Estes ensaios demonstraram também que a CRT melhora os sintomas, a qualidade de vida e a função ventricular. Outros ensaios demonstraram que esta intervenção melhora a capacidade de exercício.
- Ambos os ensaios MADIT-CRT e RAFT mostraram uma significativa interação no tratamento por subgrupo, sendo que a duração do QRS modificou o efeito do tratamento (o CRT aparentou ser mais eficaz em doentes com QRS  $\geq 150$  ms) e os doentes com BRE também aparentaram beneficiar mais do que os doentes com bloqueio de ramo direito ou outra perturbação da condução intraventricular (estes grupos sobrepõem-se consideravelmente, pois os doentes com BRE apresentam uma maior probabilidade de terem duração do QRS  $\geq 150$  ms). Estes achados são apoiados pelas análises ecocardiográficas.<sup>161</sup> Por estes motivos, nos doentes com sintomas mais ligeiros, a CRT é recomendada apenas naqueles com duração do QRS  $\geq 150$  ms ou de  $\geq 130$  ms se padrão de BRE.

## 9.2.2 Recomendações para terapêutica de ressincronização cardíaca com evidência pouco clara

Duas situações clínicas frequentes para as quais existem poucas evidências sólidas a favor (ou contra) da CRT são a FA e os casos de doentes com FE reduzida e indicação convencional para *pacing* e nenhuma outra indicação para CRT.

### *Fibrilhação auricular*

Um ensaio pequeno, de ocultação simples [*Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC)*] incluiu 59 doentes com IC-FER com FA persistente/permanente, frequência cardíaca baixa exigindo *pacing* ventricular permanente e duração do QRS em ritmo de *pacing*  $\geq 200$  ms.<sup>162</sup> O estudo tinha um desenho com *crossover* (3 meses de *pacing* convencional vs. 3 meses de CRT). Houve uma taxa de desistência muito elevada (42%) e não houve qualquer diferença no *endpoint* primário da distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos. Os principais ensaios de grande dimensão sobre CRT excluíram doentes em FA, exceptuando o RAFT.<sup>158</sup> O RAFT incluiu 229 doentes com FA ou *flutter* permanente, com frequência ventricular controlada ( $\leq 60$  b.p.m. em repouso e  $\leq 90$  b.p.m durante o teste de marcha de 6 minutos) ou com ablação do nóculo AV planeada. A análise posterior não revelou uma interação significativa entre o ritmo de base e o efeito do tratamento, mas este subgrupo representou apenas uma pequena percentagem da população geral. Outros dados, sugerindo que os doentes com FA (sem ablação do nóculo AV) podem beneficiar de CRT, são limitados devido à sua natureza observacional.<sup>163</sup>

### *Doentes com indicação convencional para pacing*

Todos os principais ensaios controlados e randomizados de CRT, à excepção do RAFT, excluíram doentes com indicação convencional para *pacing*. O RAFT incluiu 135 doentes com QRS em ritmo de

### Recomendações para a utilização de CRT em que a evidência não é clara – doentes com IC sintomática (classe funcional II-IV da NYHA) e FE persistentemente reduzida, apesar de terapêutica farmacológica otimizada e em FA ou com indicação convencional para *pacings*

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Doentes com FA permanente</b>			
A CRT-P/CRT-D pode ser considerada nos doentes em classe funcional III ou IV da NYHA em ambatório com duração do QRS $\geq 120$ ms e FE $\leq 35\%$ , com esperança de vida $> 1$ ano com um bom estado funcional, para reduzir o risco de agravamento IC se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• O doente necessitar de <i>pacings</i> por frequência ventricular intrínseca baixa</li> <li>• O doente for dependente de <i>pacemaker</i> devido a ablação do nóculo AV</li> <li>• A frequência ventricular do doente for <math>\leq 60</math> b.p.m. em repouso e <math>\leq 90</math> b.p.m. em exercício físico.</li> </ul>	IIIb IIb IIb	C C C	– – –
<b>Doentes com indicação convencional para <i>pacings</i> e sem qualquer outra indicação para CRT</b>			
Em doentes com esperança de vida $> 1$ ano com um bom estado funcional: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A CRT deverá ser considerada em doentes da classe funcional III ou IV da NYHA com FE <math>\leq 35\%</math>, independentemente da duração do QRS, para reduzir o risco de agravamento da IC.</li> <li>• A CRT pode ser considerada em doentes da classe funcional II da NYHA com FE <math>\leq 35\%</math>, independentemente da duração do QRS, para reduzir o risco de agravamento da IC.</li> </ul>	IIa IIb	C C	– –

CRT-D = terapêutica de ressincronização cardíaca - desfibrilhador; CRT-P = terapêutica de ressincronização cardíaca - *pacemaker*; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; NYHA = New York Heart Association.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

*pacings* com duração  $\geq 200$  ms, um subgrupo demasiado pequeno para uma análise relevante.<sup>155</sup> No entanto, o *pacings* ventricular direito convencional altera a sequência normal da ativação cardíaca de forma semelhante ao BRE e os dados experimentais e observacionais sugerem que isso poderá causar a deterioração da função sistólica do VE.<sup>164,165</sup> É nesta base que a CRT é recomendada como alternativa ao *pacings* ventricular direito em doentes com IC-FER, que tenham uma indicação convencional para *pacings* ou que necessitem de substituição de gerador ou revisão do *pacemaker* convencional.

## 10. Arritmia, bradicardia e bloqueio aurículoventricular em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

A gestão de arritmias é debatida noutras recomendações da ESC,<sup>143,166</sup> e esta secção centra-se apenas em aspectos particularmente relevantes para doentes com IC.

### 10.1 Fibrilhação auricular

A FA é a arritmia mais comum na IC. Aumenta o risco de complicações tromboembólicas (principalmente de AVC) e pode causar o agravamento dos sintomas. Está menos estabelecido se a FA é um fator preditor independente da mortalidade e se pode causar IC sistólica («taquicardiomiopatia»).

A FA deve ser classificada e gerida de acordo com as atuais recomendações sobre FA (ou seja, primeiro episódio, paroxística, persistente, persistente prolongada ou permanente), reconhecendo-se a incerteza sobre a duração atual do episódio e sobre episódios anteriores não detetados.<sup>166</sup>

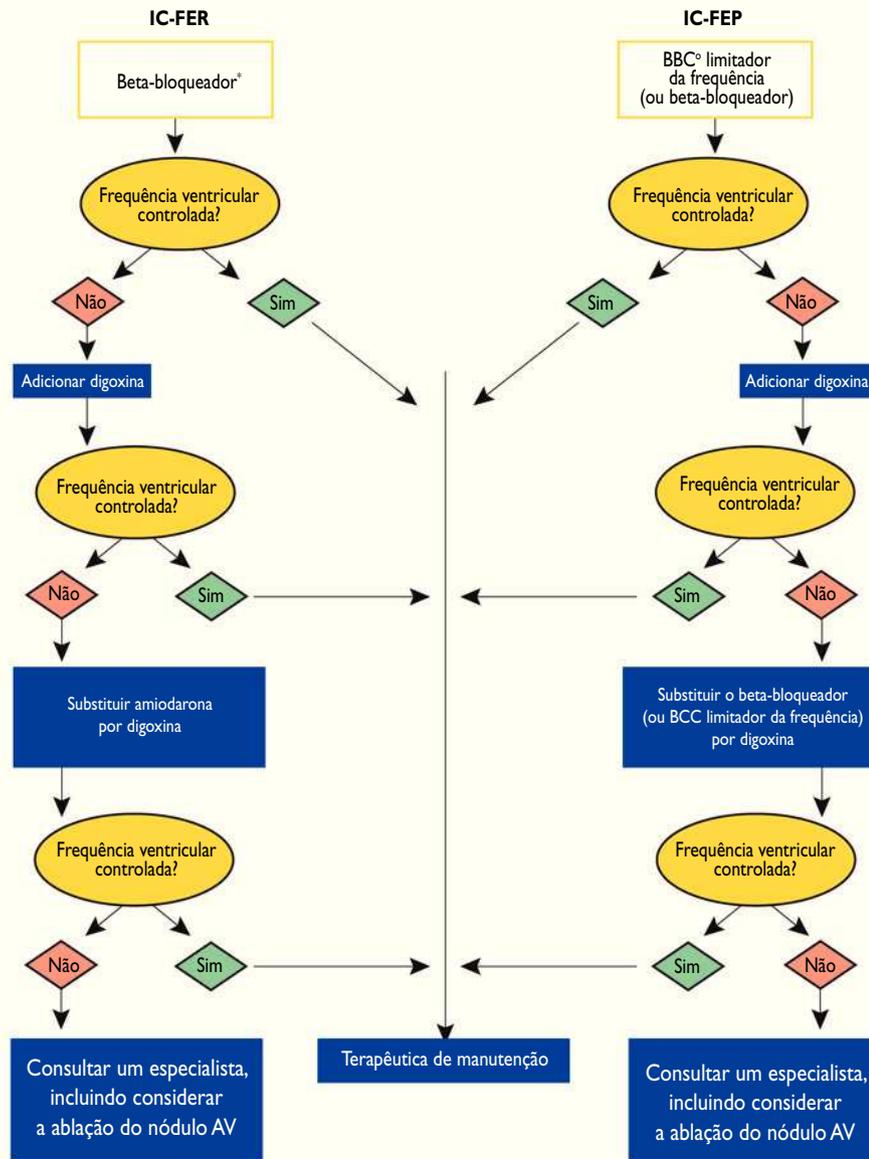
Os seguintes pontos devem ser tidos em conta nos doentes com IC e FA, especialmente no primeiro episódio de FA ou FA paroxística:

- Identificação de causas corrigíveis (por exemplo, hipertiroidismo, alterações electrolíticas, hipertensão não controlada, doença da válvula mitral).
- Identificação de possíveis fatores precipitantes (por exemplo, cirurgia recente, infeção respiratória ou exacerbação de doença pulmonar crónica/asma, isquemia miocárdica aguda, consumo excessivo de álcool) pois estes fatores podem determinar se é preferível uma estratégia de controlo do ritmo a uma estratégia de controlo da frequência.
- Avaliação para profilaxia do tromboembolismo.

#### 10.1.1 Controlo da frequência ventricular

A figura 3 apresenta uma abordagem para o controlo da frequência ventricular em doentes com IC e FA na Figura 3. Seguidamente, são apresentadas recomendações passo a passo para o tratamento individualizado dos doentes com IC-FER.

Para controlar a frequência em doentes com IC-FER, é preferível um betabloqueador em detrimento da digoxina, pois a última não controla a frequência durante o exercício.<sup>167</sup> Para além disso, os betabloqueadores têm efeitos favoráveis no que se refere à mortalidade e à mortalidade na IC sistólica *per se* (ver abaixo). A combinação da digoxina e de um betabloqueador é mais eficaz do que um betabloqueador isoladamente no controlo da frequência ventricular em repouso.<sup>168</sup>



\*A profilaxia do tromboembolismo deve também ser considerada paralelamente.  
 ^O tratamento com um betabloqueador pode piorar o estado de doentes com descompensação aguda de IC-FER (ver a secção sobre insuficiência cardíaca aguda).  
 °Os BCC limitadores de frequência devem ser evitados na IC-FER.  
 AV = aurículo-ventricular; BCC = bloqueador dos canais do cálcio; IC-FEP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção «preservada»; IC-FER = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

**Figura 3** Recomendações para controlar a frequência ventricular em doentes com insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular persistente/permanente e sem evidência de descompensação aguda\*.

No caso de doentes com IC-FEP, os BCC limitadores de frequência (verapamil e diltiazem) são uma alternativa eficaz ao betabloqueador (mas a sua utilização não é recomendada em doentes com IC-FER, pois a sua ação inotrópica negativa pode diminuir mais a função sistólica do VE).<sup>134,167</sup>

A combinação da digoxina com um BCC limitador de frequência é mais eficaz do que o BCC isoladamente no controlo da frequência ventricular em repouso.<sup>169</sup> A avaliação do controlo da frequência ventricular em esforço requer a monitorização por ECG em ambulatório ou a medição da frequência durante a realização de exercício moderado. Não se sabe qual a frequência ventricular

ideal em doentes com IC e FA, pois o único ensaio que comparou o controlo apertado com o controlo menos rigoroso da frequência cardíaca incluiu muito poucos doentes com IC.<sup>170</sup> No ensaio *Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF)* (que demonstrou resultados semelhantes para a estratégia de controlo da frequência e a de controlo do ritmo) a frequência pretendida era < 80 b.p.m. em repouso e < 110 b.p.m. durante um teste de marcha de 6 minutos.<sup>171</sup>

Em casos extremos, pode ser necessário proceder à ablação do nóculo AV e *pacing*. Nestes casos, nos doentes com IC pode considerar-se a CRT em vez do *pacing* convencional (ver a Secção 9.2).<sup>164</sup>

### Recomendações para o controlo da frequência ventricular nos doentes com IC sintomática (classe funcional II-IV da NYHA), disfunção sistólica do VE e FA persistente/permanente, sem evidência de descompensação aguda

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Passo 1: Um betabloqueador</b>			
Recomenda-se um betabloqueador como tratamento de primeira linha para controlar a frequência ventricular devido aos benefícios associados deste tratamento (reduzindo o risco de agravamento da IC e reduzindo o risco de morte prematura).	I	A	92-98
<b>Passo 1 alternativo</b>			
(i) A digoxina é recomendada nos doentes que não toleram os betabloqueadores	I	B	113
(ii) A amiodarona pode ser considerada nos doentes que não toleram os betabloqueadores nem a digoxina.	IIb	C	-
(iii) A ablação do nóculo AV e <i>pacings</i> (possivelmente CRT) podem ser considerados nos doentes que não toleram betabloqueadores nem digoxina nem amiodarona.	IIb	C	-
<b>Passo 2: Digoxina</b>			
A digoxina é recomendada como segundo medicamento, adicionalmente a um betabloqueador, para controlar a frequência ventricular nos doentes com resposta inadequada ao betabloqueador.	I	B	113
<b>Passo 2 alternativo</b>			
(i) A amiodarona pode ser considerada em adição ao betabloqueador ou à digoxina (mas não a ambos) para controlar a frequência ventricular nos doentes com resposta inadequada e que não toleram a combinação de um betabloqueador e digoxina.	IIb	C	-
(ii) A ablação do nóculo AV e <i>pacings</i> (possivelmente CRT) podem ser considerados nos doentes que têm resposta inadequada a dois dos seguintes: betabloqueadores, digoxina e amiodarona.	IIb	C	-
Não se devem associar mais do que dois dos seguintes medicamentos: betabloqueador, digoxina e amiodarona (ou qualquer outro medicamento que suprima a condução cardíaca), devido ao risco de bradicardia grave, bloqueio AV de terceiro grau e assistolia.	IIa	C	-

FA = fibrilhação auricular; AV = aurículo-ventricular; FE = fração de ejeção; VE = ventricular esquerdo; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

#### 10.1.2 Controlo do ritmo

Nos doentes com IC crónica, a estratégia de controlo do ritmo (incluindo cardioversão elétrica ou farmacológica) não mostrou ser superior á estratégia de controlo da frequência na redução da mortalidade ou morbidade.<sup>171</sup> Esta estratégia é provavelmente mais adequada nos doentes com uma causa secundária reversível da FA (por exemplo, hipertireoidismo) ou um fator precipitante óbvio (por exemplo, pneumonia recente) e nos doentes que não toleram a FA mesmo após optimização do controlo da frequência e da terapêutica para a IC. A amiodarona é o único antiarrítmico que deve ser utilizado nos doentes com IC sistólica.<sup>172,173</sup> O papel da ablação por cateter como estratégia de controlo do ritmo na IC não está, atualmente, bem estabelecido.<sup>174,175</sup>

Nos doentes com ICA, pode ser necessário proceder a uma cardioversão de emergência para corrigir a instabilidade hemodinâmica (ver a Secção 12.2).

#### 10.1.3 Profilaxia do tromboembolismo

A profilaxia do tromboembolismo nos doentes com IC e FA deve basear-se no *score* CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, contemplando a presença de insuficiência cardíaca, hipertensão, idade ≥ 75 anos (2 pontos), na diabetes, no AVC (2 pontos), doença vascular, idade 65-74, género (feminino) (ver o Quadro17), de acordo com as recomendações

da ESC de 2010 sobre a FA.<sup>166,179</sup> A maioria dos doentes com IC sistólica terá uma pontuação com indicação sólida para (pontuação ≥ 2), ou preferência por (pontuação = 1) um anticoagulante oral, embora o risco de hemorragia também deva ser considerado (ver abaixo).

O *score* HAS-BLED, contemplando a presença de Hipertensão, função renal/hepática anómala (1 ponto cada), AVC, história ou predisposição para hemorragia, INR lábil, idoso (> 65 anos), uso concomitante de medicamentos/álcool (1 ponto cada) (Quadro 18) é recomendada para avaliar o risco de hemorragia, de acordo com as recomendações da ESC de 2010 sobre FA.<sup>166,180</sup> Uma parte significativa dos doentes com IC terá uma pontuação ≥ 3, indicando que é necessário analisar cuidadosamente estes fatores antes da prescrição de um anticoagulante oral e que é necessário acompanhamento regular (e solucionar os fatores de risco corrigíveis) se for prescrito um anticoagulante oral.

Alguns novos medicamentos anticoagulantes, como os inibidores diretos da trombina orais e os inibidores diretos do fator Xa orais, estão contra-indicados na insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 mL/min).<sup>181,183</sup> Isto é um motivo de preocupação claro no caso de muitos doentes com IC e, caso estes medicamentos sejam utilizados, é necessária uma monitorização seriada da função renal. Não existe qualquer forma conhecida de reverter a ação anticoagulante destes novos medicamentos.

**Recomendações para uma estratégia de controlo do ritmo em doentes com FA, IC sintomática (classe funcional II-IV de NYHA) e disfunção sistólica do VE, sem evidência de descompensação aguda**

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
A cardioversão elétrica ou a cardioversão farmacológica com amiodarona podem ser consideradas em doentes com sintomas persistentes e/ou sinais de IC, apesar do tratamento farmacológico otimizado e do controlo adequado da frequência ventricular, para melhorar o estado clínico/sintomático.	IIb	C	-
A amiodarona pode ser considerada antes (e após) uma cardioversão elétrica bem sucedida para manter o ritmo sinusal.	IIb	C	-
A dronedarona não é recomendada devido ao risco aumentado de internamento por causa cardiovascular e ao risco acrescido de morte prematura.	III	A	176, 177
Os agentes antiarrítmicos de classe I não são recomendados devido ao risco acrescido de morte prematura.	III	A	178

FA = fibrilhação auricular; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

## 10.2 Arritmias ventriculares

As arritmias ventriculares são frequentes nos doentes com IC, especialmente nos que apresentam ventrículo esquerdo dilatado e FE reduzida. Os registos ECG de ambulatório conseguem detetar complexos ventriculares prematuros em praticamente todos os doentes com IC, sendo que os episódios de taquicardia ventricular não mantida assintomática são comuns.<sup>143</sup> Alguns estudos históricos sugerem que as «arritmias ventriculares complexas» (complexos ventriculares prematuros frequentes e taquicardia ventricular não mantida) estão associadas a pior prognóstico na IC. Seguidamente são sumarizadas algumas recomendações do *American College of Cardiology/American Heart Association/ESC* sobre o tratamento das arritmias ventriculares e da morte súbita, que podem ser particularmente relevantes para os doentes com IC. O papel da ablação por cateter em doentes com IC, a não ser no tratamento das arritmias ventriculares refratárias, não está ainda bem definido.<sup>186</sup> O leitor também é remetido para a secção sobre CDI (Secção 9.1).

## 10.3 Bradicardia sintomática e bloqueio auriculoventricular

Embora as indicações para *pac*ing nos doentes com IC sejam semelhantes às de outros doentes, conforme descrito nas recomendações da ESC sobre *pac*ing<sup>165</sup>, há problemáticas específicas da IC, incluindo:

**Quadro 17 Avaliação do risco de AVC em doentes com fibrilhação auricular**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	
IC congestiva ou FEVE ≤ 40%	1
Hipertensão	1
Idade ≥ 75 anos	2
Diabetes mellitus	1
AVC, acidente isquémico transitório ou tromboembolismo	2
Doença vascular (enfarte do miocárdio prévio, doença vascular periférica ou placa aórtica)	1
Idade 65-74 anos	1
Género [ou seja, sexo feminino]	1
Pontuação máxima	9
Pontuação CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 0: não se recomenda terapêutica antitrombótica.	
Pontuação CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 1: recomenda-se terapêutica antitrombótica com anticoagulação oral ou terapêutica antiplaquetária, mas preferivelmente anticoagulação oral.	
Pontuação CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = 2: recomenda-se terapêutica anticoagulante.	

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = insuficiência cardíaca, hipertensão, idade ≥75 (2 pontos), diabetes, AVC (2 pontos), doença vascular, idade 65-74, e categoria de género (feminino); IC = insuficiência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

**Quadro 18 Avaliação do risco de hemorragia em doentes com fibrilhação auricular**

HAS-BLED	
Hipertensão (pressão arterial sistólica > 160 mmHg)	1
Função renal e hepática anormal (1 ponto cada)	1 ou 2
Acidente Vascular Cerebral	1
Tendência ou predisposição para hemorragia	1
Rácio internacional normalizado (INR) lábil (se sob varfarina)	1
Idoso (isto é, idade ≥ 65 anos)	1
Medicamentos (por exemplo, AINE, aspirina concomitante) ou álcool (1 ponto cada)	1 ou 2
Pontuação máxima	9
A pontuação HAS-BLED ≥3 sugere que é fundamental ter precaução quando se prescrevem anticoagulantes orais e é recomendado acompanhamento regular.	

HAS-BLED = hipertensão, função renal/hepática anormal (1 ponto cada), AVC, história ou predisposição de hemorragia, rácio internacional normalizado lábil, Idoso (> 65), fármacos/álcool (1 ponto cada); AINE = anti-inflamatório não esteróide.

- Antes de implantar um *pacemaker* convencional num doente com IC-FER, verificar se existe uma indicação para CDI, CRT-P ou CRT-D (ver Secções 9.1 e 9.2).
- Uma vez que o *pac*ing ventricular direito pode causar assincronia e agravar os sintomas, a CRT deve ser considerada em vez do *pac*ing convencional nos doentes com IC-FER (ver a Secção 9.2).

### Recomendações para a prevenção do tromboembolismo nos doentes com IC sintomática (classe funcional II-IV da NYHA ) e FA paroxística ou persistente/permanente

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Os scores CHA2DS2-VASc e HAS-BLED (Quadros 17 e 18) são recomendados para determinar a possível relação risco-benefício (prevenção do tromboembolismo vs risco de hemorragia) da anticoagulação oral).	I	B	179,180
Recomenda-se um anticoagulante oral em todos os doentes com FA paroxística ou persistente/permanente e pontuação CHA2DS2-VASc $\geq 1$ sem contra-indicações e independentemente da estratégia de controlo da frequência ou do ritmo (incluindo após uma cardioversão bem sucedida).	I	A	184
Recomenda-se um anticoagulante oral em dose terapêutica durante $\geq 3$ semanas antes da cardioversão elétrica ou farmacológica nos doentes com FA de duração $\geq 48$ horas, ou quando a duração da FA é desconhecida,	I	C	–
A heparina endovenosa ou HBPM é recomendada nos doentes que não estão sob anticoagulação oral e necessitam de cardioversão elétrica ou farmacológica urgente.	I	C	–
<i>Alternativa à heparina e.v. ou HBPM</i> Pode considerar-se uma estratégia guiada por ETE nos doentes que não estão sob anticoagulação oral e necessitam de cardioversão elétrica ou farmacológica urgente.	IIb	C	–
A combinação de um anticoagulante oral e de um agente antiplaquetário não é recomendada em doentes com doença arterial ou com doença coronária crónica (>12 meses após um evento agudo), devido ao risco elevado de hemorragia grave. Após 12 meses, é preferível a terapêutica única com um anticoagulante oral.	III	A	185

A = fibrilhação auricular; CHA2DS2-VASc = insuficiência cardíaca, hipertensão, idade  $\geq 75$  (2 pontos), diabetes, AVC (2 pontos), doença vascular, idade 65 - 74 e género (feminino); FE = fração de ejeção; HAS-BLED = hipertensão, função renal/hepática anormal (1 ponto cada), acidente vascular cerebral, história ou predisposição de hemorragia, rácio internacional normalizado lábil, idoso (> 65), medicamentos/álcool (1 ponto cada); ev. = endovenoso; HBPM = heparina de baixo peso molecular; VE = ventrículo esquerdo; NYHA = New York Heart Association; ETE = ecocardiografia transesofágica.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

### Recomendações para o tratamento de arritmias ventriculares na insuficiência cardíaca

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Nos doentes com arritmias ventriculares recomenda-se a pesquisa e correção de possíveis fatores de agravamento/precipitantes (por exemplo, alterações eletrolíticas, utilização de fármacos proarrítmicos, isquemia miocárdica).	I	C	–
Recomenda-se que o tratamento com IECA (ou ARA), betabloqueador e ARM seja otimizado nos doentes com arritmias ventriculares.	I	A	87-100
Recomenda-se que a revascularização coronária seja considerada em doentes com arritmias ventriculares e doença arterial coronária (ver a Secção 13.2).	I	C	–
Recomenda-se que seja implantado um CDI nos doentes com arritmia ventricular sintomática ou mantida (taquicardia ventricular ou fibrilhação ventricular), estado funcional razoável e nos quais melhorar a sobrevida seja um dos objetivos do tratamento.	I	A	144-149
A amiodarona é recomendada em doentes com CDI, que continuem a ter arritmias ventriculares sintomáticas ou choques recorrentes apesar do tratamento otimizado e da reprogramação do dispositivo.	I	C	–
A ablação por cateter é recomendada nos doentes com CDI, que continuem a ter arritmias ventriculares, causadoras de choques recorrentes não evitáveis através do tratamento otimizado, da reprogramação do dispositivo e da toma de amiodarona.	I	C	–
A amiodarona pode ser considerada como tratamento para evitar a recorrência de arritmias ventriculares sintomáticas mantidas em doentes sob tratamento otimizado, nos quais um CDI não é considerado apropriado.	IIb	C	–
A utilização da amiodarona por rotina não é recomendada em doentes com arritmias ventriculares não mantidas devido à falta de benefício e potencial toxicidade medicamentosa.	III	A	172, 173
Outros medicamentos antiarrítmicos (principalmente agentes da classe IC e dronedarona) não devem ser utilizados em doentes com IC sistólica, devido a preocupações de segurança (agravamento da IC, proarrítmia e morte).	III	A	176, 178

IECA = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; ARA = antagonista do receptor da angiotensina; IC = insuficiência cardíaca; CDI = cardioversor desfibrilhador implantável; ARM = antagonista dos receptores mineralocorticóides.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

- Nos doentes com IC-FER ou IC-FEP, o *pac*ing fisiológico com um sistema DDD (para manter uma resposta cronotrópica adequada e coordenação auriculoventricular) é preferível ao *pac*ing VVI.<sup>165</sup>
- O *pac*ing somente para iniciar ou titular a terapêutica com beta-bloqueador na ausência de indicação convencional não é recomendado.

## II. Importância e tratamento de outras co-morbilidades na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

### II.1 Insuficiência cardíaca e co-morbilidades

As co-morbilidades são importantes nos doentes com IC por quatro grandes motivos. Primeiro, as co-morbilidades podem interferir com o tratamento para a IC (por ex. pode não ser possível administrar inibidores do sistema renina-angiotensina em alguns doentes com disfunção renal) (ver Secção 7.2). Em segundo lugar, os fármacos usados no tratamento das co-morbilidades podem causar o agravamento da IC (por ex. AINEs usados no tratamento de artrite) (ver Secção 7.4). Terceiro, os fármacos usados para tratar IC e os usados no tratamento das co-morbilidades podem interagir uns com os outros [por ex. os betabloqueadores e os beta-agonistas para tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e asma], e diminuir a adesão do doente. Por fim, a maioria das co-morbilidades está associada a um pior estado clínico e são fatores preditores de prognóstico reservado na IC (como é o caso da diabetes). Como consequência, algumas co-morbilidades tornaram-se elas próprias alvo de tratamento (a anemia, entre outras).<sup>187</sup>

O tratamento das co-morbilidades constitui um elemento fulcral na abordagem holística dos doentes com IC (ver Secção 14).

### II.2 Anemia

A anemia (definida como uma concentração de hemoglobina < 13 g/dl nos homens e < 12 g/dl nas mulheres) é comum na IC, principalmente em doentes internados. É mais frequente nas mulheres, na população idosa e em doentes com insuficiência renal. A anemia está associada a mais sintomas, pior estado funcional, maior risco de internamento por IC e menor sobrevida. Os doentes com anemia devem ser submetidos a uma série de testes de diagnóstico. As causas corrigíveis devem ser tratadas da forma habitual, embora em muitos doentes não seja possível identificar uma etiologia definitiva. Tem sido especificamente estudada a correção de deficiência de ferro com ferro e.v. em doentes com IC (ver Secção 11.14). Desconhece-se ainda o valor dos agentes estimuladores da eritropoietina no tratamento de anemia de etiologia desconhecida, mas o seu papel está a ser testado num ensaio controlado aleatorizado de grandes dimensões com estudo da morbilidade e mortalidade.<sup>187</sup>

### II.3 Angina

Os betabloqueadores são agentes eficazes no tratamento de angina do peito, e são essenciais no tratamento de IC sistólica. Alguns outros fármacos anti-anginosos eficazes foram estudados num elevado número de doentes com IC sistólica e mostraram ser seguros (por ex. amlodipina,<sup>188,189</sup> ivabradina,<sup>112,122</sup> e nitratos<sup>114-116</sup>).

Desconhece-se até que ponto são seguros outros fármacos anti-anginosos, como o nicorandil e a ranolazina. Reconhecem-se já como deletérios para os doentes com IC-FER fármacos como o dilatizem e o verapamil (embora possam ser usados em doentes com IC-FEP).<sup>134</sup> A revascularização percutânea e cirúrgica são abordagens alternativas ao tratamento de angina (ver Secção 13). O *bypass* aorto-coronário pode reduzir a morbilidade e mortalidade de doentes com IC-FER.

### II.4 Asma: ver doença pulmonar obstrutiva crónica

Ver secção 11.7

### II.5 Caquexia

Trata-se de um processo generalizado de desgaste de todas as partes do corpo [ou seja, do tecido magro (músculo esquelético), tecido gordo (reservas energéticas) e tecido ósseo (osteoporose)], que pode ocorrer em 10-15% dos doentes com IC, principalmente naqueles com IC-FER. Esta complicação grave está associada ao agravamento dos sintomas e da capacidade funcional, a internamentos mais frequentes e sobrevida mais reduzida. Mais concretamente, a caquexia é definida como a perda involuntária de peso não edematoso  $\geq 6\%$  do peso corporal total nos 6-12 meses prévios. As causas não são claras, sendo que a má nutrição, a má absorção, o equilíbrio calórico e proteico deficiente, a resistência hormonal, a ativação imune pró-inflamatória, os desequilíbrios neuro-hormonais e a força anabólica diminuída podem contribuir para esta condição. Estimulantes do apetite, prática de exercício e agentes anabólicos (insulina, esteróides anabólicos) e suplementos nutricionais são alguns dos possíveis tratamentos, embora nenhuma destas opções tenha benefício comprovado e a respetiva segurança seja desconhecida.

### II.6 Cancro

Alguns agentes quimioterapêuticos podem estar na origem de disfunção sistólica VE e IC (ou agravar estas condições). Os mais reconhecidos são as antraciclinas (por ex. doxorubicina) e trastuzumab.<sup>193,194</sup> O dexrazoxano pode conferir alguma cardioproteção em doentes medicados com antraciclinas. Em doentes submetidos a quimioterapia cardiotoxicidade, deve ser efetuada a avaliação da FE antes e depois dos tratamentos, como discutido noutra secção.<sup>193,194</sup> Os doentes que desenvolvem disfunção sistólica ventricular esquerda devem interromper a quimioterapia e receber a terapêutica standard para IC-FER. A irradiação do mediastino pode também causar várias complicações cardíacas a longo-prazo, embora o uso menos frequente de radioterapia de alta-dose em áreas alargadas, tenha resultado na redução destes problemas.

### II.7 Doença pulmonar obstrutiva crónica

A DPOC e a asma podem dificultar o diagnóstico, especialmente na IC-FEP.<sup>24,25</sup> Estas condições estão associadas a pior estado funcional e a prognóstico mais reservado. Os betabloqueadores são contra-indicados em doentes asmáticos, mas não na DPOC, embora a administração de um antagonista beta-1 seletivo seja mais apropriada (por ex. bisoprolol, succinato de metoprolol ou nebivolol).<sup>195</sup> Os corticosteroides orais provocam retenção de sódio e água, podendo provocar o agravamento da IC, embora o problema não pareça existir com os corticosteroides inalados. A DPOC é um fator preditor independente de pior prognóstico na IC.

### Recomendações para o tratamento farmacológico de angina de peito estável em doentes com IC sintomática (classes funcionais II-IV da NYHA) e disfunção sistólica do VE

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Passo 1: Um betabloqueador</b>			
É recomendado o uso de um betabloqueador como opção de primeira linha no tratamento de angina, graças aos benefícios associados a este tratamento (redução do risco de internamento por IC e do risco de morte prematura).	I	A	92-98
<b>Alternativas ao betabloqueador:</b>			
(i) Para o alívio da angina em doentes com ritmo sinusal que não toleram os betabloqueadores, deve ser considerada a ivabradina (tratamento anti-anginoso eficaz e seguro na IC).	Ila	A	112,122
(ii) Para o alívio da angina em doentes que não toleram os betabloqueadores, deve ser considerada a administração de um nitrato oral ou transcutâneo (tratamento anti-anginoso eficaz e seguro na IC).	Ila	A	114-116
(iii) Para o alívio da angina em doentes que não toleram os betabloqueadores, deve ser considerada a administração de amlodipina (tratamento anti-anginoso eficaz e seguro na IC).	Ila	A	188, 189
(iv) Para o alívio da angina em doentes que não toleram os betabloqueadores, pode ser considerada a administração de nicorandil (tratamento anti-anginoso eficaz, mas com segurança não estabelecida na IC).	Ilb	C	-
(v) Para o alívio da angina em doentes que não toleram os betabloqueadores, pode ser considerada a administração de ranolazina (tratamento anti-anginoso eficaz, mas com segurança não estabelecida na IC).	Ilb	C	-
<b>Passo 2: Adicionar um segundo fármaco anti-anginoso</b>			
<b>Os seguintes fármacos podem ser adicionados a um betabloqueador (ou outra solução alternativa), tendo em consideração as combinações não recomendadas referidas a seguir.</b>			
A adição de ivabradina é recomendada quando a angina persiste apesar do tratamento com um betabloqueador (ou outra alternativa), para alívio da angina (tratamento anti-anginoso eficaz e seguro na IC).	I	A	112, 122
A adição de um nitrato oral ou transcutâneo é recomendada quando a angina persiste apesar do tratamento com um betabloqueador (ou alternativa), para alívio da angina (tratamento anti-anginoso eficaz e seguro na IC).	I	A	114-116
A adição de amlodipina é recomendada quando a angina persiste apesar do tratamento com um betabloqueador (ou alternativa), para alívio da angina (tratamento anti-anginoso eficaz e seguro na IC).	I	A	188-189
A adição de nicorandil pode ser considerada quando a angina persiste apesar do tratamento com um betabloqueador (ou alternativa), para alívio da angina (tratamento anti-anginoso eficaz, mas de segurança não estabelecida na IC).	Ilb	C	-
A combinação com ranolazina pode ser considerada quando a angina persiste apesar do tratamento com um betabloqueador (ou alternativa), para alívio da angina (tratamento anti-anginoso eficaz, mas de segurança não estabelecida na IC).	Ilb	C	-
<b>Passo 3: Revascularização coronária</b>			
A revascularização coronária é recomendada sempre que a angina persista apesar do tratamento com dois fármacos anti-anginosos (ver Secção 13).	I	A	190, 191
<i>Alternativas à revascularização coronária:</i> <i>Pode ainda ser considerado um terceiro fármaco anti-anginoso, para além dos enumerados anteriormente, sempre que a angina persista apesar do tratamento com dois fármacos anti-anginosos (excluindo as seguintes combinações não recomendadas).</i>	Ilb	C	-
NÃO são recomendadas as seguintes combinações:			
(i) Qualquer combinação entre ivabradina, ranolazina e nicorandil por falta de informação sobre o grau de segurança.	III	C	-
(ii) Combinação de nicorandil e um nitrato (por falta de eficácia adicional).	III	C	-
O diltiazem ou verapamil não são recomendados devido à sua ação inotrópica negativa e ao risco de agravamento da IC.	III	B	134

FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventricular esquerdo; NYHA = New York Heart Association.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

## 11.8 Depressão

A depressão é frequente e está associada a pior estado clínico e a prognóstico reservado na IC. Pode também contribuir para uma fraca adesão à terapêutica e para o isolamento social. Tem de existir elevado grau de suspeita para fazer o diagnóstico, principalmente na população idosa. O rastreio de rotina apoiado num questionário validado é uma boa prática. A intervenção psicossocial e o tratamento farmacológico podem ajudar. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina são

considerados seguros, ao contrário dos antidepressivos tricíclicos que podem causar hipotensão, agravamento da IC e arritmias.<sup>196</sup>

## 11.9 Diabetes

A disglucemia e a diabetes são muito frequentes na IC, estando a diabetes associada a um estado funcional mais debilitado e a um prognóstico mais reservado.

A diabetes pode ser prevenida através do tratamento com ARA e eventualmente IECAs.<sup>197</sup> Os betabloqueadores não são contra-indicados na diabetes e são tão eficazes na melhoria do prognóstico nos doentes diabéticos como nos indivíduos não diabéticos, embora diferentes betabloqueadores possam ter efeitos diferentes sobre os índices de glicemia.<sup>198</sup> As tiazolidinedionas (glitazonas) provocam retenção de água e sódio e aumentam o risco de agravamento de IC e consequente internamento, pelo que devem ser evitadas (ver recomendações, Secção 7.4).<sup>131-133</sup> A metformina não é recomendada nos doentes com insuficiência renal ou hepática severa, devido ao risco de acidose láctica, mas é largamente utilizada (e aparentemente com segurança) nos outros doentes com IC.<sup>199</sup> Desconhece-se o grau de segurança na IC dos novos fármacos anti-diabéticos.

### 11.10 Disfunção erétil

A disfunção erétil deve ser tratada da forma habitual; os inibidores da fosfodiesterase V não são contra-indicados, a não ser em doentes medicados com nitratos. Efetivamente, estudos a curto prazo mostraram que estes fármacos produzem efeitos hemodinâmicos e outros efeitos favoráveis nos doentes com IC-FER.<sup>200</sup> Existem, no entanto, relatos de agravamento da obstrução do tracto de saída do VE provocado por inibidores da fosfodiesterase V em doentes com cardiomiopatia hipertrófica, o que pode ser motivo de preocupação em alguns doentes com IC-FEP.

### 11.11 Gota

A hiperuricemia e a gota são comuns na IC e podem ser provocadas ou agravadas pela terapêutica diurética. A hiperuricemia está

associada a pior prognóstico na IC-FER. Os inibidores da xantina oxidase (alopurinol, oxipurinol) podem ser utilizados na prevenção da gota, embora se desconheça a sua segurança na IC-FER.<sup>201</sup> É preferível tratar as crises de gota com colchicina em vez de AINEs (embora a colchicina não deva ser utilizada em doentes com disfunção renal muito severa e possa causar diarreia). Os corticosteróides intra-articulares são uma opção para o tratamento de gota monoarticular, mas os corticosteróides sistémicos provocam retenção de sódio e água.

### 11.12 Hiperlipidemia

A hipercolesterolemia com valores elevados de colesterol LDL não é frequente na IC-FER; os doentes com IC-FER avançada normalmente apresentam concentrações baixas de lipoproteínas de baixa densidade, o que se associa a pior prognóstico. A rosuvastatina não reduziu os *endpoints* compostos primários de mortalidade e morbidade em dois ensaios randomizados e controlados na IC.<sup>127,128</sup>

### 11.13 Hipertensão

A hipertensão está associada a um risco aumentado de desenvolver IC; a terapêutica anti-hipertensiva reduz significativamente a incidência de IC (com excepção dos bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos, que são menos eficazes do que outros fármacos anti-hipertensivos na prevenção de IC).<sup>202</sup> Os BCC com efeitos inotrópicos negativos (por exemplo, o diltiazem e o verapamil) não devem ser usados no tratamento de hipertensão em doentes com IC-FER (embora se acredite que são seguros na IC-FEP), e a moxonidina também deve ser evitada nos doentes com IC-FER, pois aumentou a mortalidade num ensaio aleatorizado.<sup>203</sup> Se a pressão sanguínea não for controlada com um IECA (ou ARA), um

## Recomendações para o tratamento da hipertensão nos doentes com IC sintomática (classe funcional II -IV da NYHA) e disfunção sistólica do VE

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Passo 1</b>			
Recomenda-se a administração de um ou mais dos seguintes fármacos: IECA (ou ARA), betabloqueador, e ARM como terapêutica de primeira, segunda e terceira linha, respetivamente, em virtude dos benefícios a eles associados (redução do risco de internamento por IC e redução do risco de morte prematura).	I	A	87, 108-111
<b>Passo 2</b>			
Um diurético tiazídico (ou, se o doente já estiver a ser tratado com um diurético tiazídico, passagem para um diurético de ansa) é recomendado quando a hipertensão persiste apesar do tratamento combinado com um IECA (ou ARA), um betabloqueador e um ARM.	I	C	-
<b>Passo 3</b>			
A amlodipina é recomendada quando a hipertensão persiste apesar do tratamento com um IECA (ou ARA), um betabloqueador, um ARM e um diurético	I	A	188, 189
A hidralazina é recomendada quando a hipertensão persiste apesar do tratamento com um IECA (ou ARA), um betabloqueador, um ARM e um diurético	I	A	114-116
A felodipina é recomendada quando a hipertensão persiste apesar do tratamento com um IECA (ou ARA), um betabloqueador, um ARM e um diurético	IIb	B	204
A moxonidina NÃO é recomendada em virtude de preocupações com a segurança (maior mortalidade).	III	B	203
Os antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos NÃO são recomendados por motivos de segurança (ativação neuro-humoral, retenção de líquidos, agravamento da IC).	III	A	202, 206, 207

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; ARA = antagonista do receptor da angiotensina; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ARM = antagonista dos receptores mineralcorticóides; NYHA = *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

betabloqueador, um ARM, e um diurético, a hidralazina e a amlodipina (ou felodipina<sup>204</sup>) são alternativas que podem ser prescritas com segurança nos doentes com IC sistólica. Os alvos de pressão arterial recomendados nas *guidelines* sobre hipertensão<sup>205</sup> aplicam-se também à IC.

Nos doentes com insuficiência cardíaca aguda, devem ser administrados nitratos e.v. (ou nitroprussiato de sódio) para reduzir a pressão arterial (ver Secção 12).

## 11.14 Deficiência de ferro

A deficiência de ferro pode contribuir para a disfunção muscular na IC e pode provocar anemia. Num único ensaio aleatorizado controlado, 459 doentes com IC sistólica em classe II ou III da NYHA, com uma concentração da hemoglobina entre 9,5 e 13,5 g/dl, e deficiência de ferro (ver a seguir) foram distribuídos de forma aleatória 2:1 para carboximaltose férrica EV ou soro fisiológico. Neste ensaio, a deficiência de ferro foi diagnosticada quando a ferritina sérica era < 100 µg/l ou quando a ferritina se encontrava entre 100 e 299 µg/l e a saturação de transferrina era < 20%.<sup>208</sup> Após 6 meses de tratamento, a terapêutica com ferro melhorou a auto-avaliação global dos doentes e a classe da NYHA (assim como os resultados no teste de marcha de 6 minutos e a qualidade de vida relacionada com a saúde), pelo que pode ser equacionada como terapêutica nestes doentes. Desconhece-se o efeito do tratamento da deficiência de ferro na IC-FEP e a segurança a longo prazo da terapêutica com ferro na IC.

## 11.15 Disfunção renal e síndrome cardiorenal

A TFG está reduzida na maioria dos doentes com IC, especialmente se avançada, e a função renal é um forte preditor independente de prognóstico na IC. Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAs, inibidores da renina, ARAs e ARMs) causam frequentemente diminuição da TFG, embora esta redução seja habitualmente pequena e não deva justificar a descontinuação do tratamento, a não ser que seja acentuada (ver Tabela 11 no site). Pelo contrário, uma quebra imediata e acentuada da TFG deve levantar a suspeita de estenose da artéria renal. A depleção de água e sódio (por diurese excessiva ou por perda de líquidos por vômitos ou diarreia) e a hipotensão são causas sobejamente conhecidas de disfunção renal; não se sabe tão bem se a sobrecarga do volume, a insuficiência cardíaca direita e a congestão venosa renal podem também causar disfunção renal. Outras causas de disfunção renal são a obstrução prostática e fármacos nefrotóxicos como os AINE e alguns antibióticos (por exemplo, trimetoprim e gentamicina), devendo todas elas ser consideradas (e corrigidas ou evitadas) nos doentes com IC e com agravamento da função renal. Os diuréticos tiazídicos podem ser menos eficazes em doentes com TFG muito baixa, e alguns medicamentos excretados por via renal (por ex. digoxina, insulina e heparina de baixo peso molecular) podem acumular-se nos doentes com insuficiência renal. Por vezes, o conceito de «síndrome cardiorenal» é utilizado para descrever insuficiência cardíaca e renal concomitante (e «síndrome de anemia cardiorenal» se a anemia também estiver presente).<sup>209</sup>

A disfunção renal crónica ou aguda é um problema específico nos doentes com ICA e é discutida na secção respetiva (ver Secção 12).

## 11.16 Obesidade

A obesidade é um fator de risco para IC e dificulta o seu diagnóstico, porque provoca dispneia, intolerância ao esforço e edema maleolar, podendo afetar a qualidade das imagens ecocardiográficas. Os

indivíduos obesos apresentam ainda níveis baixos dos peptídeos natriuréticos. A obesidade é mais frequente na IC -FEP do que na IC-FER, embora os casos de diagnóstico incorreto possam explicar alguma diferença na prevalência. A obesidade deve ser tratada tal como aconselhado em outras recomendações específicas.<sup>210</sup>

## 11.17 Obstrução prostática

Os bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos provocam hipotensão, bem como retenção de água e sódio, e podem não ser uma opção segura na IC sistólica (ver Secção 11.13).<sup>202,206,207</sup> Por estes motivos, os inibidores da 5-alfa reductase são geralmente preferíveis. A obstrução prostática deve ser excluída nos homens com função renal em agravamento.

## 11.18 Disfunção renal

Ver secção 11.15

## 11.19 Perturbação do sono e perturbação respiratória durante o sono

É bastante comum os doentes com IC sofrerem de perturbações do sono; as causas são várias, incluindo a congestão pulmonar (que provoca ortopneia e dispneia paroxística noturna) e a terapêutica diurética que provoca diurese noturna. A ansiedade e outros problemas psicológicos também podem provocar insónia e o estudo do sono faz parte de qualquer abordagem holística dos doentes com IC (ver Secção 14). Até um terço dos doentes com IC sofre de perturbação respiratória durante o sono.<sup>211,212</sup> A apneia do sono é preocupante nos doentes com IC, porque provoca hipoxemia intermitente, hipercapnia e excitação simpática. A apneia obstrutiva do sono também provoca episódios recorrentes de pressão intratorácica negativa e aumenta a pós-carga VE. É mais frequente nos doentes obesos e naqueles cujos parceiros se queixam de que o doente ressoa ou demonstra sonolência diurna (de que o doente poderá não ter consciência). No entanto, nem todos os doentes com apneia obstrutiva do sono são obesos. Desconhece-se a prevalência de apneia central do sono (incluindo a respiração de Cheyne-Stokes) na IC e poderá ter decrescido desde o uso generalizado de betabloqueadores e CRT. O rastreio, o diagnóstico e tratamento de apneia do sono são assuntos aprofundados noutros documentos.<sup>211,212</sup> Actualmente, o diagnóstico exige que seja efetuada uma polissonografia durante a noite. A suplementação com oxigénio durante a noite, a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), a pressão positiva das vias aéreas a dois níveis (BiPAP) e a servo-ventilação adaptativa podem ser utilizadas na terapêutica da hipoxemia noturna.

## 12. Insuficiência cardíaca aguda

Insuficiência cardíaca aguda (ICA) é a expressão usada para descrever o rápido aparecimento ou agravamento dos sinais e sintomas de IC. É uma condição potencialmente fatal que necessita de cuidados médicos imediatos e normalmente obriga a internamento hospitalar urgente. Na maioria dos casos surge como uma deterioração do estado clínico de doentes com o diagnóstico prévio de IC (quer IC-FER quer IC-FEP) e as características do tratamento crónico descritas nestas recomendações aplicam-se inteiramente a estes doentes. A ICA pode também ser a primeira manifestação de IC (ICA *de novo*). A ICA pode ser provocada por uma anomalia em qualquer aspeto da função cardíaca (Tabela 3 no Site). Nos doentes com IC pré-existente há frequentemente um fator precipitante claro ou *trigger* (por exemplo,

**Quadro 19** Causas e fatores precipitantes de insuficiência cardíaca aguda

<b>Eventos que habitualmente provocam rápida deterioração clínica</b>
• Arritmia rápida ou bradicardia grave/distúrbios severos da condução
• Síndrome coronária aguda
• Complicação mecânica da síndrome coronária aguda (por exemplo, ruptura do septo interventricular, ruptura de cordas tendinosas mitrais, enfarte do ventrículo direito)
• Embolia pulmonar aguda
• Crise hipertensiva
• Tamponamento cardíaco
• Disseção da aorta
• Cirurgia e problemas perioperatórios
• Cardiomiopatia periparto
<b>Eventos que habitualmente provocam deterioração clínica menos rápida</b>
• Infecção (incluindo endocardite infecciosa)
• Exacerbação de DPOC/asma
• Anemia
• Disfunção renal
• Falta de adesão à dieta/terapêutica farmacológica
• Causas iatrogénicas (por exemplo, prescrição de um AINE ou corticosteroide; interações farmacológicas)
• Arritmias, bradicardia, e distúrbios da condução que não provocam alteração repentina e severa do ritmo cardíaco
• Hipertensão não controlada
• Hipotireoidismo ou hipertireoidismo
• Consumo de álcool e drogas

ICA = insuficiência cardíaca aguda; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crónica; AINE = anti-inflamatório não esteróide.

uma arritmia ou descontinuação da terapêutica diurética num doente com IC-FER e sobrecarga do volume ou hipertensão severa em doentes com IC-FEP) (Tabela 19). A forma de instalação da agudização da IC pode variar, havendo doentes que descrevem agravamento ao longo de dias ou mesmo semanas (por exemplo, dispneia crescente ou edema), enquanto outros desenvolvem IC em poucas horas ou mesmo minutos (por exemplo, associada a enfarte agudo do miocárdio). Os doentes podem apresentar-se com um vasto espectro de manifestações, desde o edema pulmonar potencialmente fatal ou choque cardiogénico até um quadro caracterizado, essencialmente, por agravamento de edema periférico.

O diagnóstico e tratamento são habitualmente realizados em paralelo, particularmente nos doentes em estado muito grave, e o tratamento deve ser iniciado imediatamente. Durante a avaliação inicial e o tratamento é essencial a monitorização apertada das funções vitais do doente (ver Secções 12.3 e 12.4) e alguns doentes devem ser admitidos numa unidade de cuidados intensivos ou coronários. Embora os objetivos imediatos do tratamento sejam melhorar os sintomas e estabilizar a condição hemodinâmica do doente, a orientação posterior, incluindo cuidados depois da alta, é também muito importante para prevenir nova ocorrência e melhorar o prognóstico na IC-FER. Os cuidados prestados antes e depois do doente receber alta devem seguir as orientações descritas nas presentes recomendações, quando aplicável.

## 12.1 Avaliação inicial e monitorização dos doentes

Na avaliação inicial do doente devem ser formuladas e respondidas três questões em paralelo, com base nas investigações enumeradas na Figura 4.

- (i) O doente tem IC ou existe uma causa alternativa para os seus sintomas e sinais (por exemplo, doença pulmonar crónica, anemia, insuficiência renal ou embolia pulmonar)?
- (ii) Se o doente tem efetivamente IC, existe um fator precipitante que requer tratamento ou correção imediatos (por exemplo, uma arritmia ou síndrome coronária aguda)?
- (iii) O doente corre risco de vida imediato por hipoxemia ou hipotensão, conduzindo a hipo-perfusão dos órgãos vitais (coração, rins e cérebro)?

## 12.2 Tratamento da insuficiência cardíaca aguda

Frequentemente o tratamento tem de ser administrado em simultâneo com a investigação diagnóstica (ver algoritmo de tratamento, Figura 5). Embora não suportados pela evidência da mesma forma que os tratamentos para a IC crónica, as principais medidas terapêuticas consistem em fornecer oxigénio, diuréticos e vasodilatadores. Os opiáceos e inotrópicos são utilizados de forma mais seletiva e só raramente é necessário suporte circulatório mecânico. A ventilação não invasiva é utilizada frequentemente em muitos hospitais, enquanto a ventilação invasiva é necessária apenas numa minoria de doentes.

Devem ser monitorizadas de forma regular e frequente a pressão arterial sistólica, o ritmo e a frequência cardíaca, a saturação do oxigénio periférico (SpO<sub>2</sub>) por oxímetro de pulso e o débito urinário, até o doente estar estabilizado (ver ainda as Secções 12.3 e 12.4).

### 12.2.1 Terapêutica farmacológica

#### 12.2.1.1 Tratamento agudo

##### Oxigénio

Poderá ser administrado oxigénio para o tratamento de hipoxemia (SpO<sub>2</sub> < 90%), que está associada a um risco aumentado de mortalidade a curto prazo. O oxigénio não deve ser administrado por rotina a doentes não hipoxémicos, pois causa vasoconstrição e redução de débito cardíaco.<sup>224</sup>

##### Diuréticos

A maioria dos doentes com dispneia provocada por edema pulmonar obtém alívio sintomático rápido com a administração de um diurético e.v., graças à ação venodilatadora imediata e à subsequente eliminação de líquidos. Desconhece-se qual a dose e o meio de administração ideais (bólus ou perfusão contínua). Um ensaio controlado aleatorizado recente, pequeno e prospetivo comparou a administração de um bólus por hora durante 12 horas com a perfusão contínua de dose baixa (equivalente à dose oral pré-existente) ou dose alta (×2,5 vezes dose oral anterior), com base num desenho fatorial 2 × 2.<sup>213</sup> Os diferentes tipos de tratamento não produziram diferenças nos *endpoints* co-primários (avaliação global dos sintomas do doente e alteração dos níveis de creatinina no sangue). Comparada com a estratégia de dose baixa, a de dose alta esteve, todavia, relacionada com uma melhoria mais significativa dos *endpoints* secundários (incluindo dispneia), embora à custa de um agravamento transitório da função renal.

Nos doentes com edema periférico resistente (e ascite), pode ser necessário combinar um diurético de ansa e uma tiazida (ex.



**Nesiritide**

O nesiritide — um BNP humano que atua essencialmente como vasodilatador — mostrou recentemente conseguir uma redução ligeira mas significativa da dispneia, quando associado ao tratamento convencional (especialmente com diurético).<sup>228</sup>

**Inotrópicos**

O uso de um inotrópico como a dobutamina (Tabela 21) deve ser reservado para doentes com redução do débito cardíaco tão severa que comprometa a perfusão de um órgão vital. Esses doentes estão quase sempre hipotensos («chocados»). Os inotrópicos provocam taquicardia sinusal e podem induzir isquemia miocárdica e arritmias, existindo há muito tempo a preocupação de que possam aumentar a mortalidade. Há fundamentação lógica para o uso de levosimendan (ou um inibidor da fosfodiesterase III como a milrinona) nos casos em que o doente se encontra sob efeito de um betabloqueador.

**Vasopressores**

Os fármacos com ação vasoconstritora arterial periférica proeminente como a norepinefrina (Tabela 21) são por vezes administrados nos doentes graves com hipotensão acentuada. Estes fármacos são administrados para aumentar a pressão arterial e redistribuir o débito cardíaco das extremidades para os órgãos vitais. No entanto, isto acontece à custa de um aumento da pós-carga do VE e estes agentes provocam efeitos adversos equivalentes aos produzidos pelos inotrópicos (tendo os mais populares, a norepinefrina e a epinefrina, atividade inotrópica). O seu uso deve ser restringido aos doentes com hipoperfusão persistente, apesar de pressões de enchimento cardíaco adequadas.

**Dopamina**

Em doses elevadas (> 5 µg/kg/min) a dopamina tem atividade inotrópica e vasoconstritora. Em doses menores (< 3 µg/kg/min), a dopamina poderá ter uma atividade vasodilatadora arterial renal seletiva e promover a natriurese, embora exista alguma incerteza sobre esse efeito. A dopamina pode causar hipoxemia.<sup>229</sup> A saturação arterial do oxigénio deve ser vigiada e, se necessário, deve ser administrado oxigénio.

**Outra terapêutica farmacológica**

Deve-se recorrer à profilaxia tromboembólica com heparina ou outro anticoagulante, salvo se contra-indicado ou desnecessário (por tratamento prévio com anticoagulantes orais).<sup>214-216</sup> O tolvaptan (um antagonista do receptor V2 da vasopressina) pode ser usado para tratar doentes com hiponatremia resistente (sede e desidratação são efeitos secundários reconhecidos).<sup>230</sup>

**12.2.1.2 Após estabilização**

Inibidor da enzima conversora da angiotensina/antagonista do receptor da angiotensina

Nos doentes com FE reduzida que ainda não estejam medicadas com um IECA (ou ARA), este tratamento deve ser iniciado logo que possível, assim que a pressão arterial e a função renal assim o permitirem (ver recomendações na Secção 7.2.1 e Tabela 11 no Site). A dose deve ser aumentada até à máxima possível antes da alta, devendo ser elaborado um plano para completar a titulação progressiva da dose após a alta.

**Betabloqueador**

Nos doentes com FE reduzida que ainda não estejam medicadas com um betabloqueador, este tratamento deve ser iniciado logo que possível após estabilização, assim que a pressão arterial e a frequência cardíaca o permitirem (ver recomendações na Secção 7.1 e Tabela 12 no Site). A dose deve ser aumentada até ao máximo possível antes da alta, devendo ser elaborado um plano para completar a titulação progressiva da dose após a alta. Demonstrou-se que o tratamento com betabloqueadores pode ser continuado em muitos doentes durante o episódio de descompensação ou reiniciado em segurança antes de o doente ter alta após um episódio de descompensação.

**Antagonista do receptor dos mineralocorticóides (aldosterona)**

Nos doentes com FE reduzida que ainda não estejam medicadas com ARM, este tratamento deve ser iniciado logo que possível, se a função renal e os níveis de potássio o permitirem (ver recomendações na Secção 7.2 e Tabela 13 no Site). Como a dose de ARM usada para tratar IC tem um efeito muito reduzido sobre a pressão arterial, este tratamento pode ser introduzido mesmo em doentes relativamente hipotensos durante o internamento. A dose deve ser aumentada até onde possível antes de o doente receber alta, devendo ser elaborado um plano para completar a titulação progressiva da dose após a alta.

**Digoxina**

Nos doentes com FE reduzida, a digoxina pode ser usada para controlar a frequência ventricular nos doentes em FA, especialmente se não for possível aumentar a dose do betabloqueador. A digoxina pode também oferecer benefícios sintomáticos e reduzir o risco de internamento por IC em doentes com IC sistólica severa (ver recomendações na Secção 7.2.6).

**12.2.2 Terapêutica não farmacológica/sem dispositivos**

É frequente restringir-se a ingestão de sódio a < 2 g/dia e a ingestão de líquidos a < 1,5-2,0 l/dia (esta última em doentes hiponatrícos),

**Tabela 21** Fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca aguda que são inotrópicos positivos ou vasopressores ou ambos

	Bolus	Taxa de perfusão
Dobutamina	Não	2-20 µg/kg/min (β+)
Dopamina	Não	<3 µg/kg/min: efeito renal (δ+)
		3-5 µg/kg/min; inotrópico (β+)
		>5 µg/kg/min: (β+), vasopressor (α+)
Milrinona	25-75 µg/kg durante 10-20 min	0,375-0,75 µg/kg/min
Enoximona	0,5-1,0 mg/kg durante 5-10 min	5-20 µg/kg/min
Levosimendan <sup>a</sup>	12 µg/kg durante 10 min (opcional) <sup>b</sup>	0,1 µg/kg/min, que pode ser reduzida para 0,05 ou aumentada para 0,2 µg/kg/min
Norepinefrina	Não	0,2-1,0 µg/kg/min
Epinefrina	Bólus: pode ser administrado 1 mg e.v. durante a reanimação, repetida a cada 3-5 min	0,05-0,5 µg/kg/min

<sup>a</sup>Também um vasodilatador.  
<sup>b</sup>Bólus não recomendado nos doentes hipotensos (pressão arterial sistólica < 90 mmHg).  
 α = alfa-agonista; β = beta-agonista; δ = receptor da dopamina.

### Recomendações para o tratamento de doentes com insuficiência cardíaca aguda

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Doentes com congestão / edema pulmonar sem choque</b>			
Um diurético de ansa e.v. é recomendado para melhorar a dispneia e a congestão. Os sintomas, o débito urinário, a função renal, e os eletrólitos devem ser vigiados regularmente durante a administração de um diurético e.v.	I	B	213
Um suplemento elevado de oxigénio é recomendado nos doentes com saturação de oxigénio capilar < 90% ou PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg (8,0 kPa) para corrigir a hipoxemia.	I	C	-
A profilaxia do tromboembolismo (por exemplo, com HBPM) é recomendada nos doentes previamente não anticoagulados e que não tenham contra-indicação, para reduzir o risco de trombose venosa profunda e embolia pulmonar.	I	A	214-216
A ventilação não invasiva (por exemplo, CPAP) deve ser considerada nos doentes dispneicos com edema pulmonar e frequência respiratória > 20 ciclos/min para melhorar a dispneia e reduzir a hipercapnia e a acidose. A ventilação não invasiva pode reduzir a pressão arterial e não deve ser utilizada em doentes com pressão arterial sistólica < 85 mmHg (e a pressão arterial deve ser medida com regularidade durante este tratamento).	IIa	B	217
Um opiáceo e.v. (juntamente com um antiemético) deve ser considerado nos doentes particularmente ansiosos ou agitados para o alívio destes sintomas e melhoria da dispneia. O estado de consciência e o esforço de ventilação devem ser vigiados regularmente após a sua administração, porque os opiáceos podem causar depressão respiratória.	IIa	C	-
A perfusão e.v. de nitratos deve ser considerada nos doentes com congestão/edema pulmonar e pressão arterial sistólica > 110 mmHg, sem estenose mitral ou aórtica severa, para reduzir a pressão capilar pulmonar encravada e a resistência vascular sistémica. Os nitratos podem também aliviar a dispneia e a congestão. Os sintomas e a pressão arterial devem ser vigiados frequentemente durante a administração de nitratos e.v.	IIa	B	218, 219
A perfusão e.v. de nitroprussiato de sódio pode ser considerada nos doentes com congestão/edema pulmonar e pressão arterial sistólica > 110 mmHg, sem estenose mitral ou aórtica severa, para reduzir a pressão capilar pulmonar encravada e a resistência vascular sistémica. Recomenda-se precaução nos doentes com enfarte agudo do miocárdio. O nitroprussiato pode também aliviar a dispneia e a congestão. Os sintomas e a pressão arterial devem ser vigiados frequentemente durante a administração de nitroprussiato e.v.	IIb	B	220
Os agentes inotrópicos NÃO são recomendados, salvo se o doente estiver hipotenso (pressão arterial sistólica < 85 mmHg), com hipoperfusão e choque, por motivos de segurança (arritmias auriculares e ventriculares, isquemia miocárdica e morte).	III	C	-
<b>Doentes com hipotensão, hipoperfusão ou choque</b>			
A cardioversão elétrica é recomendada caso se considere que uma arritmia auricular ou ventricular está a contribuir para o compromisso hemodinâmico do doente, de forma a recuperar o ritmo sinusal e melhorar a condição clínica do doente.	I	C	-
A perfusão e.v. de um inotrópico (por exemplo, dobutamina) deve ser considerada nos doentes com hipotensão (pressão arterial sistólica < 85 mmHg) e/ou hipoperfusão para aumentar o débito cardíaco, aumentar a pressão arterial e melhorar a perfusão periférica. O ECG deve ser monitorizado continuamente, porque os agentes inotrópicos podem provocar arritmia e isquemia miocárdica.	IIa	C	-
O suporte circulatório mecânico de curta duração deve ser considerado (como «ponte para a recuperação») nos doentes que continuam com hipoperfusão severa, apesar da terapêutica inotrópica e com uma causa potencialmente reversível (por exemplo, miocardite vírica) ou uma causa potencialmente corrigível por cirurgia (por exemplo, ruptura interventricular aguda do septo).	IIa	C	-
Uma perfusão e.v. de levosimendan (ou de um inibidor de fosfodiesterase) pode ser considerada para reverter o efeito dos betabloqueadores caso se considere que estes contribuem para hipoperfusão. O ECG deve ser monitorizado continuamente, porque os agentes inotrópicos podem provocar arritmias e isquemia miocárdica e, como estes agentes são também vasodilatadores, a pressão arterial deve também ser vigiada de cuidadosamente.	IIb	C	-
Um vasopressor (por exemplo, dopamina ou norepinefrina) pode ser considerado nos doentes em choque cardiogénico, apesar do tratamento com um inotrópico para aumentar a pressão arterial e a perfusão dos órgãos vitais. O ECG deve ser monitorizado, porque estes agentes inotrópicos podem provocar arritmias e/ou isquemia miocárdica. Deve ser considerada a monitorização invasiva da pressão arterial.	IIb	C	-
Pode ser considerado suporte circulatório mecânico de curta duração (como «ponte para uma decisão») nos doentes em estado de rápida deterioração, antes de ser possível realizar um diagnóstico ou uma avaliação clínica completos.	IIb	C	-
<b>Doentes com SCA</b>			
A PCI primária imediata (ou CABG em alguns casos) é recomendada nos casos de elevação do segmento ST ou SCA com BRE de novo para reduzir a extensão da necrose miocárdica e reduzir o risco de morte prematura.	I	A	221
<i>Alternativa à PCI ou CABG:</i> A terapêutica trombolítica endovenosa é recomendada se a PCI/CABG não for possível, se existir elevação do segmento ST ou BRE de novo: para reduzir a extensão de necrose miocárdica e reduzir o risco de morte prematura.	I	A	222
A PCI precoce (ou CABG em alguns doentes) é recomendada se existir SCA sem elevação do segmento ST de forma a reduzir o risco de SCA recorrente. A revascularização urgente é recomendada se o doente estiver hemodinamicamente instável.	I	A	221
A eplerenona é recomendada para reduzir o risco de morte e consequente internamento cardiovascular em doentes com uma FE ≤ 40%.	I	B	107

**Recomendações para o tratamento de doentes com insuficiência cardíaca aguda (Cont.)**

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<b>Doentes com SCA</b>			
É recomendado um IECA (ou ARA) nos doentes com FE ≤ 40%, após estabilização, para reduzir o risco de morte, enfarte do miocárdio recorrente e internamento por IC.	I	A	101
É recomendado um betabloqueador nos doentes com uma FE ≤ 40%, após estabilização, para reduzir o risco de morte e enfarte do miocárdio recorrente.	I	B	223
Deve ser considerado um opiáceo e.v. (juntamente com um antiemético) nos doentes com dor torácica isquémica para o alívio deste sintoma (e da dispneia). O estado de consciência e o esforço de ventilação devem ser vigiados regularmente após a administração, porque os opiáceos podem causar depressão respiratória.	IIa	C	–
<b>Doentes com FA e frequência ventricular rápida</b>			
Os doentes devem ser bem anticoagulados (por exemplo, com heparina e.v.), se não estiverem já medicados com anticoagulante e se não houver contra-indicação para anticoagulação, assim que a FA for detetada, para reduzir o risco de embolia arterial sistémica e AVC.	I	A	184
A cardioversão elétrica é recomendada nos doentes com compromisso hemodinâmico devido à FA e em quem é necessário restaurar urgentemente o ritmo sinusal para melhorar rapidamente a condição clínica do doente.	I	C	–
Deve ser considerada cardioversão elétrica ou farmacológica com amiodarona nos doentes em que é tomada a decisão de recuperar o ritmo sinusal sem urgência (estratégia de «controlo do ritmo»). Esta estratégia só deve ser usada em doentes com o primeiro episódio de FA com < 48 h de duração (ou em doentes sem evidência de trombo no apêndice auricular esquerdo no ETE).	I	C	–
A administração endovenosa de um glicosídeo cardíaco deve ser considerada para um controlo rápido da frequência ventricular.	I	C	–
A dronedarona não é recomendada por motivos de segurança (aumento do risco de internamento por causas cardiovasculares e aumento do risco de morte prematura), especialmente em doentes com FE ≤ 40%.	III	A	176
Os agentes antiarrítmicos de classe I não são recomendados, por motivos de segurança (aumento do risco de morte prematura), especialmente em doentes com disfunção sistólica VE.	III	A	178
<b>Doentes com bradicardia severa ou bloqueio cardíaco</b>			
O <i>pacings</i> é recomendado em doentes com compromisso hemodinâmico por bradicardia ou bloqueio cardíaco severos para melhorar a condição clínica do doente.	I	C	–

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; SCA = síndrome coronária aguda; FA = fibrilhação auricular; ARA = antagonista do receptor da angiotensina; CABG = cirurgia de *bypass* aorto- coronário; CPAP = pressão contínua positiva das vias aéreas; ECG = eletrocardiograma; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; e.v. = endovenoso; BRE = bloqueio de ramo esquerdo; HBPM = heparina de baixo peso molecular; VE = ventricular esquerdo; PaO2 = pressão parcial de oxigénio; ICP = intervenção coronária percutânea; ETE = ecocardiograma transesofágico.  
<sup>a</sup>Classe de recomendação.  
<sup>b</sup>Nível de evidência.  
<sup>c</sup>Referências.

especialmente durante o tratamento inicial de um episódio agudo de IC associado a sobrecarga do volume, embora não existam evidências sólidas que sustentem esta prática.

**12.2.2.1 Ventilação**

*Ventilação não invasiva*

A pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) e a ventilação de pressão positiva não invasiva (NIPPV) aliviam a dispneia e melhoram alguns parâmetros fisiológicos (por exemplo, a saturação de oxigénio) nos doentes com edema pulmonar agudo. No entanto, um ensaio aleatorizado recente de grandes dimensões demonstrou que nenhum dos diferentes tipos de ventilação não invasiva reduziu a mortalidade, nem a taxa de entubação endotraqueal, quando comparados com a terapêutica *standard*, incluindo nitratos (em 90% dos doentes) e opiáceos (em 51% dos doentes).<sup>217</sup> Este resultado contrasta com os achados das meta-análises de estudos anteriores mais pequenos.

A ventilação não invasiva pode ser usada como terapêutica adjuvante para o alívio dos sintomas nos doentes com edema pulmonar e dificuldade respiratória grave ou cujo estado não

melhorou com terapêutica farmacológica. São contra-indicações para a ventilação não invasiva a presença de hipotensão, vômitos, possível pneumotórax e depressão da consciência, entre outras.

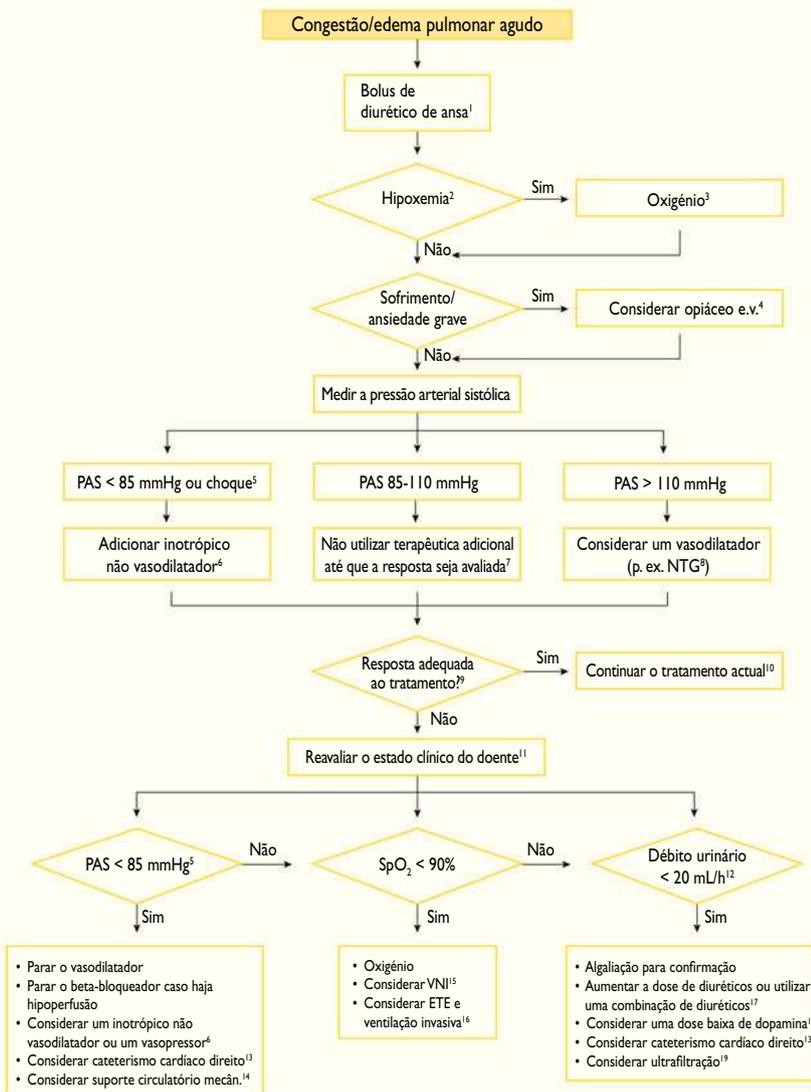
*Entubação endotraqueal e ventilação invasiva*

A indicação principal para entubação endotraqueal e ventilação invasiva é a insuficiência respiratória provocando hipoxemia, hipercapnia e acidose. A exaustão física, a depressão da consciência e a incapacidade de manter ou proteger a via aérea são outras razões para considerar a entubação e ventilação.

**12.2.2.2 Suporte circulatório mecânico**

*Balão intra-aórtico*

A indicação convencional para o balão intra-aórtico (IABP) é como suporte à circulação antes da correção cirúrgica de complicações mecânicas agudas específicas (por exemplo, ruptura do septo interventricular e regurgitação mitral aguda), durante uma miocardite aguda severa e em determinados doentes com isquemia aguda ou enfarte do miocárdio, antes, durante e após revascularização



CPAP = pressão contínua positiva das vias aéreas; TET = tubo endotraqueal; e.v. = endovenoso; NIPPV = ventilação não invasiva de pressão positiva; NIV = ventilação não invasiva; NTG = nitroglicerina; PaO<sub>2</sub> = pressão parcial de oxigénio; PAS = pressão arterial sistólica; SpO<sub>2</sub> = saturação do oxigénio periférico.

<sup>1</sup>Nos doentes já medicados com diuréticos, recomendada 2,5 vezes a dose oral existente. Repetir na medida do necessário.

<sup>2</sup>Saturação de oxigénio obtida através de oximetria de pulso < 90% ou PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg (< 8,0 kPa).

<sup>3</sup>Começar normalmente com 40-60% oxigénio, aumentar progressivamente até SpO<sub>2</sub> > 90%; precaução necessária nos doentes com risco de retenção de CO<sub>2</sub>.

<sup>4</sup>Por exemplo, 4-8 mg de morfina, mais 10 mg de metoclopramida; atenção à possível ocorrência de depressão respiratória. Repetir na medida do necessário.

<sup>5</sup>Pele fria, pulso débil, baixo débito urinário, confusão, isquemia miocárdica.

<sup>6</sup>Por exemplo, iniciar com uma perfusão e.v. de dobutamina 2,5 µg/kg/min, duplicando a dose a cada 15 minutos, conforme a resposta ou tolerância (aumento da dose normalmente restringido por taquicardia excessiva, arritmias ou isquemia). Uma dose > 20 µg/kg/min é raramente necessária. Mesmo a dobutamina pode produzir um ligeiro efeito vasodilatador, como resultado da estimulação dos beta-2 adrenoceptores.

<sup>7</sup>O doente deve ser mantido sob observação regular (sintomas, frequência/ritmo cardíacos, SpO<sub>2</sub>, SBP, débito urinário) até que esteja estabilizado e recuperado.

<sup>8</sup>Por exemplo, iniciar perfusão e.v. a 10 µg/min. e duplicar a cada 10 min. conforme resposta e tolerabilidade (normalmente o aumento progressivo da dose é restringido por hipotensão). Uma dose >100 µg/min. é raramente necessária.

<sup>9</sup>Uma resposta adequada inclui redução da dispnéia e diurese adequada (>100 ml/h de produção urinária nas primeiras 2 h), juntamente com o aumento da saturação de oxigénio (em caso de hipoxemia) e, normalmente, diminuição da frequência cardíaca e respiratória (que deve ocorrer em 1-2 h). O fluxo do sangue periférico pode aumentar, como indica uma redução da vasoconstrição cutânea, o aumento da temperatura cutânea e melhoria da cor cutânea. Poderão também diminuir as crepitações pulmonares.

<sup>10</sup>Encontrando-se o doente confortável e com uma diurese estável, é possível retirá-lo da terapêutica e.v. (com substituição por tratamento diurético oral).

<sup>11</sup>Avaliar os sintomas relacionados com IC (dispnéia, ortopneia, dispnéia paroxística noturna), co-morbilidades associadas (por ex., dor torácica devido a isquemia miocárdica) e efeitos adversos relacionados com o tratamento (por ex., hipotensão sintomática). Avaliar os sinais de congestão/edema periférico e pulmonar, ritmo e frequência cardíaca, pressão arterial, perfusão periférica, frequência respiratória e esforço respiratório. Deve também ser feito um ECG (ritmo/isquemia e enfarte) e análises do sangue (hematologia/bioquímica) (anemia, perturbações eletrolíticas, insuficiência cardíaca). Deve ser verificada a oximetria do pulso (ou análise dos gases do sangue arterial) e realizado um ecocardiograma (caso ainda não tenha sido efetuado).

<sup>12</sup>Uma diurese inferior a 100 ml/h durante 1-2 horas é uma resposta inicial inadequada aos diuréticos e.v. (confirmar por algáliação).

<sup>13</sup>Nos doentes com pressão arterial baixa persistente/choque, considerar diagnósticos alternativos (por exemplo, embolia pulmonar), problemas mecânicos agudos e doença valvular severa (especialmente estenose aórtica). A cateterização da artéria pulmonar pode ajudar a identificar doentes com uma pressão de enchimento ventricular esquerda inadequada (e a caracterizar o padrão hemodinâmico do doente, permitindo ajustar de forma mais precisa a terapêutica vasoativa).

<sup>14</sup>Um balão intra-aórtico ou outro suporte mecânico circulatório deve ser considerado nos doentes sem contra-indicações.

<sup>15</sup>Devem ser considerados CPAP ou NIPPV (ver Secção 12.2.2.1) nos doentes sem contra-indicações.

<sup>16</sup>Considerar intubação endotraqueal e ventilação invasiva em caso de agravamento da hipoxemia, esforço respiratório debilitado, confusão crescente, etc.

<sup>17</sup>Duplicar a dose de um diurético de ansa até ao equivalente a furosemida 500 mg (doses de 250 mg e superiores devem ser administradas por perfusão durante 4 h).

<sup>18</sup>Se o doente não responder à dose dupla do diurético, apesar de uma pressão de enchimento ventricular esquerdo adequada (quer inferida ou medida diretamente), iniciar perfusão e.v. de dopamina 2,5 µg/kg/min.

Não são recomendadas doses mais elevadas para reforçar a diurese.

<sup>19</sup>Caso os passos 17 e 18 não produzam uma diurese adequada e o doente permaneça em edema pulmonar, deve ser considerada ultrafiltração venovenosa isolada.

**Figura 5** Algoritmo para o tratamento de edema agudo do pulmão/congestão.

percutânea ou cirúrgica. Não existe evidência sólida de que o IABP tenha benefício em outras causas de choque cardiogénico.<sup>231</sup> Mais recentemente, os balões (e outros tipos de suporte circulatório temporário de curta duração) têm sido usados como suporte ao doente até à implantação de um dispositivo de assistência ventricular esquerda ou até ao transplante cardíaco («ponte» para transplante) (ver Secção 13.5).

#### Dispositivos de assistência ventricular

Os dispositivos de assistência ventricular e outras formas de suporte circulatório mecânico (MCS) podem servir como «ponte para decisão» ou solução mais prolongada em doentes seleccionados (ver Secção 13.5).

#### 12.2.2.3 Ultrafiltração

A ultrafiltração venovenosa isolada é por vezes usada para eliminar líquidos nos doentes com IC,<sup>232</sup> embora seja normalmente reservada aos doentes que não respondem ou resistem aos diuréticos.

## 12.3 Monitorização invasiva

### 12.3.1 Linha intra-arterial

A inserção de uma linha intra-arterial deve ser considerada em doentes com IC persistente e pressão arterial sistólica baixa apesar do tratamento.

### 12.3.2 Cateterização da artéria pulmonar

A cateterização cardíaca direita não desempenha um papel específico no tratamento de ICA, mas pode ajudar a tratar alguns doentes seleccionados com IC aguda (e crónica).<sup>233</sup> A cateterização da artéria pulmonar deve ser considerada apenas em doentes: (i) refratários ao tratamento farmacológico; (ii) que apresentam hipotensão persistente; (iii) nos quais se desconhece a pressão de enchimento do VE; ou (iv) que estão a ser avaliados para cirurgia cardíaca. Convém, antes de mais, verificar que a hipotensão (e a deterioração da função renal) não é atribuível a pressão de enchimento do VE inadequada, casos em que a terapêutica diurética e vasodilatadora deve ser reduzida (e poderá ser necessária substituição do volume). Inversamente, uma pressão de enchimento VE elevada e/ou resistência vascular sistémica aumentada pode apontar para a necessidade de adoptar uma estratégia farmacológica alternativa (por exemplo, terapêutica com inotrópicos ou vasodilatadores), dependendo da pressão arterial. A medição da resistência vascular pulmonar (e respetiva reversibilidade) faz parte dos exames de rotina antes do transplante cardíaco.

## 12.4 Monitorização após a estabilização

A frequência e o ritmo cardíacos, a pressão arterial e a saturação de oxigénio devem ser monitorizados continuamente, pelo menos durante as primeiras 24 h do internamento, e com regularidade a partir de então. Os sintomas relacionados com a IC (por exemplo, dispneia) e associados aos efeitos adversos dos tratamentos usados (por exemplo, tonturas) devem ser avaliados pelo menos uma vez por dia. A ingestão e a eliminação de líquidos, o peso e a pressão jugular venosa, bem como a extensão do edema pulmonar e periférico (e ascite, se presente), devem ser avaliados diariamente para avaliar a correção da sobrecarga do volume. Os níveis séricos de ureia, creatinina, potássio e sódio devem ser monitorizados diariamente, durante a terapêutica e.v. e quando a terapêutica com antagonistas do sistema de renina-angiotensina-aldosterona for iniciada ou a dose de qualquer fármaco for alterada.

### Quadro 22 Objetivos do tratamento na insuficiência cardíaca aguda

<b>Imediatos (SE/UCI/UCC)</b>
• Tratar os sintomas
• Restabelecer a oxigenação
• Melhorar a hemodinâmica e a perfusão dos órgãos
• Limitar os danos cardíacos e renais
• Prevenir o tromboembolismo
• Minimizar o tempo de permanência na UCI
<b>Cuidados Intermédios (no hospital)</b>
• Estabilizar o doente e otimizar a estratégia de tratamento
• Iniciar e aumentar a dose da terapêutica farmacológica modificadora da doença
• Considerar terapêutica com dispositivos em doentes específicos
• Identificar a etiologia e as co-morbilidades relevantes
<b>Tratamento pré-alta e a longo prazo</b>
• Planear estratégia de seguimento
• Inscrever num programa de tratamento da doença, educar e introduzir alterações apropriadas ao estilo de vida
• Planear o aumento/optimização da dose dos fármacos modificadores da doença
• Assegurar avaliação para terapêutica com dispositivo apropriada
• Prevenir o reinternamento precoce
• Melhorar sintomas, qualidade de vida e sobrevida

UCC = unidade de cuidados coronários; SE = serviço de emergência; UCI = unidade de cuidados intensivos.

## 12.5 Outras avaliações em doentes hospitalizados

A seguir ao tratamento inicial do episódio agudo, cada doente deve ser avaliado para a identificação de possíveis causas de IC (se a IC for *de novo*) e fatores precipitantes do agravamento (caso a IC tenha sido diagnosticada anteriormente). O propósito é identificar as causas reversíveis ou tratáveis (Tabela 19).

## 12.6 Estado adequado para a alta

Antes de ser tomada a decisão de dar alta ao doente, o episódio agudo de IC tem de estar resolvido e, em particular, não deve existir congestão, e o doente deve já estar sob um regime estável de diuréticos orais há pelo menos 48 h. A terapêutica modificadora da doença a longo prazo (incluindo um betabloqueador) deve ser otimizada tanto quanto possível e o doente e familiares/prestadores de cuidados devem ter sido instruídos de forma apropriada. O tratamento pré e pós-alta deve seguir as indicações previstas pela *Heart Failure Association*.<sup>236</sup> Os objetivos de tratamento dos doentes com IC durante as suas várias etapas encontram-se resumidas no Quadro 22 seguinte.

## 12.7 Populações especiais

### 12.7.1 Doentes com síndrome coronária aguda concomitante

Os doentes com síndrome coronária aguda concomitante devem ser avaliados e tratados segundo as atuais recomendações para a

síndrome coronária aguda.<sup>237,238</sup> Devem ser submetidos a angiografia e revascularização coronária apropriadas. Esta intervenção deve ser efetuada com urgência nos doentes com instabilidade hemodinâmica e como procedimento emergente naqueles em choque cardiogénico. Se a instabilidade hemodinâmica persistir apesar do tratamento médico optimizado, deve ser inserido um IABP antes de se proceder à angiografia coronária e à revascularização. A instabilidade hemodinâmica persistente também pode ser provocada por complicações mecânicas do enfarte (por exemplo, ruptura de músculo papilar da válvula mitral), que podem ser identificadas recorrendo à ecocardiografia e podem necessitar de cirurgia corretiva urgente.

### 12.7.2 Falência ventricular direita isolada

A falência ventricular direita isolada *de novo* pode ser secundária a uma síndrome coronária aguda (que é tratada da forma acima descrita) e após embolia pulmonar (ver recomendações sobre a embolia pulmonar<sup>239</sup>). Nas duas circunstâncias, os diuréticos e os vasodilatadores devem ser usados com precaução ou evitados para não reduzir o enchimento ventricular direito.

A insuficiência ventricular direita isolada progressiva pode ocorrer nos doentes com hipertensão pulmonar. Os inibidores da fosfodiesterase do tipo V, os antagonistas da endotelina e os análogos da prostaciclina podem ajudar a reduzir a resistência arterial pulmonar (ver recomendações<sup>240</sup>).

### 12.7.3 Insuficiência cardíaca aguda com «síndrome cardiorenal»

O agravamento agudo da IC, o respetivo tratamento, ou ambos, podem causar agravamento agudo da função renal (conhecido por «síndrome cardiorenal do tipo 1») em pelo menos um terço dos doentes, o que está associado a pior sobrevida e a internamento prolongado.<sup>209</sup> Pode também desenvolver-se a síndrome renocardíaca aguda (a chamada «síndrome cardiorenal do tipo 3»), caracterizada por um agravamento da função cardíaca decorrente da sobrecarga do volume, que resulta de danos renais agudos, embora esta síndrome seja menos comum. O tratamento destes doentes coloca alguns problemas, nomeadamente a disfunção renal pode restringir o uso dos bloqueadores do sistema da renina-angiotensina-aldosterona, e a progressiva uremia e sobrecarga do volume podem obrigar o doente a ser submetido a terapêutica de substituição renal. Frequentemente estes doentes são melhor tratados por uma equipa que inclua um nefrologista.

### 12.7.4 Insuficiência cardíaca aguda perioperatória

A ICA pode ocorrer em doentes antes (por exemplo, por enfarte pré-operatório), durante («desmame fracassado») e após uma cirurgia cardíaca (há que excluir complicações mecânicas e tamponamento pericárdico). O tratamento especializado a que estes doentes devem ser submetidos encontra-se descrito<sup>241</sup> e poderá implicar o uso de suporte mecânico, incluindo oxigenação extracorpórea (ECMO).

### 12.7.5 Cardiomiopatia periparto

É necessário alto índice de suspeição para evitar o diagnóstico tardio desta grave condição, cujo tratamento é descrito em pormenor numa declaração da *Heart Failure Association* e em outras publicações.<sup>242,243</sup>

### 12.7.6 Doença cardíaca congénita no adulto

Os doentes com doença cardíaca congénita no adulto (DCCA) constituem um grupo populacional muito heterogéneo. O diagnóstico e tratamento de IC nestes doentes é por vezes muito complexo e a colaboração com um centro de cuidados terciários é essencial.

Os doentes com DCCA podem manifestar IC devido a FEVE sistémica reduzida, FE ventricular direita sistémica reduzida ou insuficiência ventricular direita sub-pulmonar isolada (ver Secção 12.7.2). É especialmente difícil avaliar e tratar os doentes com corações univentriculares, que não foram submetidos a cirurgia ou que receberam tratamento paliativo com o procedimento de Fontan. A RMC e a prova de esforço cardiopulmonar são especialmente úteis para a sua avaliação, embora a recolha e interpretação de dados requeira conhecimentos especializados.<sup>66,244</sup>

São poucos os ensaios controlados aleatórios para orientar o tratamento de IC nos doentes com DCCA. Existem, todavia, vários princípios empíricos gerais pelos quais o tratamento deverá orientar-se: (i) deve-se sempre procurar identificar primeiro as lesões hemodinâmicas residuais (pós-reparação) ou novas; (ii) o valor dos IECA, ARA e betabloqueadores na DCCA é controverso, podendo estes fármacos ser mesmo perigosos para alguns doentes, por exemplo nos que possuem circulação de Fontan (ver recomendações da ESC); (iii) os vasodilatadores arteriais pulmonares podem ser úteis em alguns doentes com hipertensão pulmonar (ver recomendações da ESC<sup>240</sup>); (iv) desconhece-se o papel da CRT; e (v) o transplante cardíaco é uma opção, que pode ser excluída por fatores como anatomia vascular complexa e disfunção renal e hepática.

## 13. Cirurgia e revascularização coronária, incluindo cirurgia valvular, dispositivos de assistência ventricular e transplante

### 13.1 Revascularização coronária

A revascularização coronária cirúrgica (e percutânea) está indicada para o alívio da angina de peito nos doentes com IC-FER ou IC-FEP, e a revascularização coronária cirúrgica é indicada por motivos «prognósticos» nos doentes que apresentam DAC grave, especialmente naqueles com doença de três vasos ou do tronco comum. As indicações detalhadas sobre a revascularização coronária são tratadas noutra publicação.<sup>71</sup>

A presente secção aborda os avanços mais recentes em matéria de IC. O ensaio sobre o Tratamento Cirúrgico de Insuficiência Cardíaca Isquémica (STICH) abordou o papel mais abrangente da revascularização cirúrgica nos doentes com IC-FER e DAC menos severa.<sup>191</sup> Os doentes com FE  $\leq$  35% e DAC elegíveis para cirurgia foram distribuídos aleatoriamente por um grupo submetido a cirurgia de revascularização coronária (CABG) juntamente com terapêutica médica e um grupo submetido unicamente a terapêutica médica. Os doentes incluídos eram relativamente jovens (média de idade de 60 anos), predominantemente do sexo masculino (88%) e em classe funcional I (11%), II (52%) ou III (34%) da NYHA. A classe de angina da *Canadian Cardiovascular Society* era 0 em 36%, I em 16%, II em 43%, III em 4%, e IV em 1%. A maioria dos doentes apresentava DAC de dois vasos (31%) ou de três vasos (60%), 68% tinha estenose significativa da artéria coronária descendente anterior proximal e poucos tinham estenose do tronco comum (2%). O *endpoint* primário (morte por todas as causas) não foi reduzido pela CABG. No entanto, a CABG reduziu os *endpoints* secundários de morte cardiovascular (RRR 19%) e morte por qualquer causa ou internamento cardiovascular (RRR 26%). Este ensaio poderá, deste modo, alargar a indicação para CABG aos doentes do «tipo STICH» com DAC de dois vasos, incluindo estenose da descendente anterior, que tenham de resto condições para cirurgia e que se prevê que sobrevivam > 1 ano com bom estado funcional.

Desconhece-se ainda a relação risco/benefício inerente à CABG em doentes sem angina/isquemia ou sem miocárdio viável.

### Recomendações para revascularização miocárdica em doentes com IC crónica e disfunção sistólica do VE

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
A CABG é recomendada nos doentes com angina e doença significativa do tronco comum com condições cirúrgicas e com previsão de sobrevivida > 1 ano em bom estado funcional, para reduzir o risco de morte prematura.	I	C	–
A CABG é recomendada nos doentes com angina e doença de dois ou três vasos, incluindo estenose da descendente anterior, com condições cirúrgicas e com previsão de sobrevivida > 1 ano em bom estado funcional, para reduzir o risco de internamento por causas cardiovasculares e risco de morte prematura por causas cardiovasculares.	I	B	191
<i>Alternativa a CABG:</i>  <i>A ICP pode ser considerada em alternativa a CABG nas categorias acima indicadas nos doentes sem condições cirúrgicas.</i>	IIb	C	–
NÃO é recomendada CABG nem ICP nos doentes sem angina E sem miocárdio viável.	III	C	–

CABG = cirurgia de bypass aorto-coronário; FE = fração de ejeção; IC = insuficiência cardíaca; VE = ventrículo esquerdo; ICP= intervenção coronária percutânea.  
<sup>a</sup>Classe de recomendação.  
<sup>b</sup>Nível de evidência.  
<sup>c</sup>Referências.

Os doentes com > 10% de miocárdio disfuncional mas viável provavelmente beneficiarão mais de revascularização miocárdica (que será provavelmente menos benéfica naqueles com ≤ 10% de miocárdio em risco), embora este método de seleção dos doentes para revascularização não esteja estabelecido. Podem ser usadas várias técnicas não invasivas para avaliar a viabilidade miocárdica (Tabela 7). A cintigrafia tem uma sensibilidade elevada, enquanto as técnicas de avaliação da reserva contráctil têm menor sensibilidade, mas maior especificidade. A RMC é um excelente método de avaliação da extensão transmural da cicatriz, mas não é mais eficaz a detetar a viabilidade ou a prever a recuperação da movimentação da parede.

Compete à *Heart Team*, incluindo um especialista em IC, escolher entre a intervenção coronária percutânea e a CABG, com base na extensão da DAC, na probabilidade de se conseguir uma revascularização completa, na doença valvular associada e na presença de co-morbilidades.

## 13.2 Reconstrução ventricular

Desconhece-se o valor da reconstrução ventricular cirúrgica, na qual se procede à remoção de tecido cicatrizado da parede do VE, com o objetivo de restaurar um volume e uma forma VE mais fisiológicos. Esta técnica, discutida de forma aprofundada nas recomendações relativas a revascularização,<sup>71</sup> não revelou trazer benefício no ensaio STICH,<sup>246</sup> e não é recomendada por rotina. Não são recomendados dispositivos de restrição externa.

## 13.3 Cirurgia valvular

A doença valvular cardíaca pode causar ou agravar a IC. Esta secção aborda sucintamente problemas especialmente relevantes para a IC. Para mais informações sobre esta matéria remete-se o leitor para as recomendações da ESC/*European Association for Cardio-Thoracic Surgery* relativas a doença valvular.<sup>247</sup>

### 13.3.1 Estenose aórtica

A principal preocupação nos doentes com disfunção sistólica do VE é a estenose aórtica de «baixo fluxo e baixo gradiente» (área valvular < 1 cm<sup>2</sup>, FE < 40%, gradiente médio < 40 mmHg), porque alguns podem ter estenose aórtica severa e outros «pseudo-estenose aórtica» (i.e. em que o baixo fluxo através da válvula aórtica não é provocado por uma obstrução fixa severa, mas por um volume de ejeção baixo). O ecocardiograma de esforço com dobutamina em baixa dose pode ajudar a distinguir entre estes dois tipos de doentes e oferecer informações sobre a reserva contráctil, que tem valor prognóstico. Em doentes com estenose aórtica severa e FE baixa, os indivíduos com reserva contráctil apresentam uma mortalidade operatória mais baixa e melhor prognóstico a longo prazo.

Se o gradiente médio for > 40 mmHg, teoricamente não existe qualquer limite mínimo de FE para a substituição da válvula aórtica em doentes sintomáticos com estenose aórtica severa. No entanto, uma recuperação substancial da função VE é provável apenas quando a FE reduzida é causada por sobrecarga excessiva e não pela presença de tecido cicatricial.

O tratamento médico deve ser otimizado, embora os vasodiladores (IECAs, ARAs, inibidores da renina, BCCs, hidralazina e nitratos) possam provocar hipotensão significativa nos doentes com estenose aórtica severa, pelo que devem ser administrados com precaução. A otimização da terapêutica médica não deve atrasar a decisão de operar. Nos doentes sem condições para cirurgia (por exemplo, devido a doença pulmonar severa), deve ser considerada a substituição percutânea da válvula aórtica.<sup>248,249</sup>

### 13.3.2 Regurgitação aórtica

A reparação ou substituição da válvula aórtica é recomendada em todos os doentes sintomáticos e nos doentes assintomáticos com regurgitação aórtica severa e FE < 50%, desde que tenham condições cirúrgicas. A cirurgia deve também ser equacionada nos doentes com regurgitação aórtica severa e um diâmetro telediastólico do VE > 70 mm ou um diâmetro telessistólico > 50 mm (ou > 25 mm/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal se a estatura for pequena).<sup>31</sup> A cirurgia está indicada para a redução do risco de morte, e a IC e a função VE normalmente melhoram após a reparação da válvula aórtica.

É importante não confundir insuficiência aórtica ligeira a moderada decorrente de dilatação VE com dilatação e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo devida a regurgitação aórtica severa primária.

### 13.3.3 Regurgitação mitral

A avaliação da regurgitação mitral é complexa, particularmente nos doentes com disfunção sistólica (e a avaliação da função sistólica é complicada na presença da regurgitação mitral —ver Secção 4.1). Distinguir entre a regurgitação mitral primária e secundária é primordial (ver a seguir).

A decisão de referenciar para cirurgia deve ser tomada com base nos sintomas, idade, FA concomitante, função sistólica VE reduzida, hipertensão pulmonar e a adequabilidade da válvula para reparação, que constituem os fatores preditores mais relevantes do resultado pós-operatório.

### Regurgitação mitral primária (orgânica)

Na regurgitação mitral primária por folheto *flail*, um diâmetro telessistólico do ventrículo esquerdo > 40 mm está associado a maior mortalidade, quer o doente tenha recebido tratamento médico ou cirúrgico. Quando a FE é < 30%, uma reparação cirúrgica durável pode melhorar os sintomas, embora se desconheça o seu impacto na sobrevida. Neste caso, qualquer decisão de operar deve ter em consideração a resposta à terapêutica médica, as co-morbilidades e a probabilidade de a válvula poder ser reparada (em vez de substituída).

### Regurgitação mitral secundária

Esta ocorre porque o aumento e remodelação VE conduzem a um encerramento deficiente dos folhetos valvulares. Uma terapêutica médica eficaz que conduza à remodelação inversa do VE pode reduzir a regurgitação mitral funcional, devendo ser feitos todos os possíveis para otimizar o tratamento médico nestes doentes.

A regurgitação mitral isquémica é um tipo específico de regurgitação mitral secundária que pode ser mais indicada para reparação cirúrgica. Como normalmente se trata de uma condição dinâmica, o teste de esforço é importante para a sua avaliação. Um aumento do orifício regurgitante efetivo induzido por exercício ( $\geq 13 \text{ mm}^2$ ) está associado a pior prognóstico. Nos doentes sintomáticos com disfunção sistólica VE, artérias coronárias adequadas para revascularização e evidência de viabilidade, deve ser considerada a combinação de cirurgia valvular e coronária. São preditores do insucesso tardio da reparação valvular mitral: uma grande distância entre os músculos papilares, a retração severa do folheto posterior da válvula mitral e uma acentuada dilatação do VE (diâmetro telessistólico do VE > 65 mm). Nestes doentes, a substituição da válvula mitral, em vez da reparação, pode ser aconselhável. Na presença de FA, a sua ablação e a oclusão do apêndice auricular esquerdo podem ser equacionados no momento de cirurgia da válvula mitral.

O papel da cirurgia da válvula mitral isolada em doentes com regurgitação mitral funcional severa e disfunção sistólica VE severa que não podem ser revascularizados ou possuem cardiomiopatia não isquémica é questionável e na maioria dos doentes é preferível a terapêutica médica convencional e com dispositivos. Em alguns casos, a reparação pode ser considerada com o intuito de evitar ou adiar o transplante.

Os doentes considerados bons candidatos a reparação valvular, mas que são vistos como inoperáveis ou para quem o risco cirúrgico é inaceitavelmente elevado, podem ser propostos para reparação percutânea topo a topo com o intuito de aliviar os sintomas.<sup>250</sup>

## 13.4 Transplante cardíaco

A transplantação cardíaca é um tratamento aceite para a IC em fase terminal.<sup>251,252</sup> Embora nunca tenham sido realizados ensaios controlados, existe o consenso de que o transplante — na condição de que os critérios de seleção adequados tenham sido aplicados — aumenta significativamente a sobrevida, a capacidade de exercício e a qualidade de vida e antecipa o regresso ao trabalho, quando comparado com o tratamento convencional.

Para além da falta de dadores de coração, os principais desafios da transplantação são as consequências da eficácia reduzida e das complicações da terapêutica imunossupressora a longo prazo (por exemplo, rejeição mediada por anticorpos, infeção, hipertensão, insuficiência renal, doença maligna e vasculopatia das artérias coronárias). As indicações e contra-indicações para o transplante cardíaco estão resumidas na Tabela 23.

## 13.5 Suporte circulatório mecânico (MCS)

O MCS é um termo abrangente usado para descrever várias tecnologias usadas para dar assistência de curto e longo prazo

**Tabela 23** Transplante cardíaco: indicações e contra-indicações

<b>Doentes a considerar</b>	Insuficiência cardíaca em fase terminal com sintomas severos, mau prognóstico e ausência de outras alternativas de tratamento
	Motivados, bem informados e emocionalmente estáveis
	Capazes de cumprir o tratamento intensivo necessário após a cirurgia
<b>Contra-indicações</b>	Infeção ativa
	Doença cerebrovascular ou arterial periférica severa
	Consumo atual abusivo de álcool ou drogas
	Tratamento por cancro nos 5 anos anteriores
	Úlcera péptica não cicatrizada
	Tromboembolismo recente
	Insuficiência renal significativa (isto é, <i>clearance</i> da creatinina < 50 ml/min)
	Doença hepática significativa
	Doença sistémica com envolvimento multi-orgânico
	Outra co-morbilidade grave com mau prognóstico
	Instabilidade emocional ou doença mental não tratada
Resistências vasculares pulmonares elevadas e fixas (> 4-5 unidades de Wood e gradiente transpulmonar médio > 15 mmHg)	

IC = insuficiência cardíaca.

**Tabela 24** Termos que descrevem vários usos de suporte circulatório mecânico (MCS)

Ponte para a decisão (PPD):	O uso de MCS em doentes com colapso circulatório agudo refratário aos fármacos e risco imediato de morte, com o objetivo de manter a vida até que uma avaliação clínica completa possa ser concluída e outras opções terapêuticas possam ser equacionadas.
Ponte para a candidatura (PPC)	Uso de MCS para melhorar a função do órgão alvo a fim de tornar elegível para transplantação um doente não elegível.
Ponte para o transplante (PPT):	Uso de MCS para manter vivo um doente com risco elevado de morte antes de transplantação até que o órgão doado esteja disponível.
Ponte para a recuperação (PPR):	Uso de MCS para manter o doente com vida até a função cardíaca intrínseca recuperar o suficiente para se retirar o MCS.
Terapêutica de destino (TD):	Uso prolongado de MCS como alternativa a transplante em doentes com insuficiência cardíaca em fase terminal não elegíveis para transplante.

UCC = unidade de cuidados coronários; SE = serviço de emergência; UCI = unidade de cuidados intensivos.

a doentes com IC ou ICA. Têm sido usados vários termos para descrever as aplicações destas tecnologias (Tabela 24).<sup>211,253</sup> Grande parte da experiência em MCS tem sido na IC terminal, inicialmente como ponte para o transplante (PPT), mas mais recentemente como terapêutica de destino.

### 13.5.1 Insuficiência cardíaca em fase terminal

Em determinados doentes com IC em fase terminal, a transplantação cardíaca continua a ser o tratamento *gold-standard*, com boa sobrevida a longo prazo. No entanto, devido ao número crescente de doentes com IC terminal, ao número limitado de órgãos doados e aos avanços tecnológicos, o MCS com um dispositivo de assistência VE (DAVE) ou um dispositivo de assistência biventricular (DABi) é uma opção cada vez mais popular para alguns destes indivíduos. No princípio, recorria-se a MCS como tratamento de curta duração - PPT (Tabela 24), mas atualmente é utilizado como tratamento prolongado, a designada «terapêutica de destino» em doentes não elegíveis para transplante. Os dispositivos de assistência ventricular podem com o tempo tornar-se uma alternativa mais geral à transplantação, já que as atuais taxas de sobrevida de 2 a 3 anos em doentes cuidadosamente seleccionados que recebem os mais recentes dispositivos de fluxo contínuo representam um enorme avanço, quando comparadas com a sobrevida com terapêutica médica apenas.<sup>2</sup> Os doentes em quem estes dispositivos são implantados também apresentam uma taxa de sobrevida pós-transplante próxima da dos doentes que não necessitam de tratamento de transição. No entanto, apesar dos avanços tecnológicos, as hemorragias, o tromboembolismo (podendo estas duas causar AVC), as infeções e as falhas do dispositivo permanecem problemas significativos; tais problemas, associados ao custo elevado dos dispositivos e da própria implantação têm colocado entraves ao seu uso generalizado. Recomenda-se que estes dispositivos sejam implantados e geridos unicamente em centros de cuidados cardíacos terciários, com clínicos e cirurgiões especialistas e com experiência em IC. Estes centros devem, de preferência, também efetuar transplantes.

Em alguns doentes, a remodelação inversa do VE e a melhoria funcional durante o MCS facilitam a remoção dos dispositivos de assistência ventricular («ponte» para a recuperação - PPR). Este resultado pode ocorrer em alguns doentes com cardiomiopatia não isquémica, mas é mais provável em doentes com uma causa de IC aguda e fulminante, mas reversível, como uma miocardite aguda.<sup>256</sup> Outro conceito consiste em usar MCS para permitir a recuperação da disfunção do órgão alvo, a designada «ponte para a candidatura» (PPC), o que pode tornar doentes não elegíveis em doentes elegíveis para transplante. Poderá ser necessário tomar a

### Recomendações para revascularização miocárdica em doentes com IC crónica e disfunção sistólica do VE

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Um DAVE ou um DABi é recomendado em doentes seleccionados com IC em fase terminal apesar de tratamento farmacológico optimizado e com dispositivo e que são de resto elegíveis para transplantação. Este dispositivo visa melhorar os sintomas e reduzir o risco de internamento por agravamento de IC, assim como reduzir o risco de morte prematura enquanto o doente aguarda pelo transplante.	I	B	254, 255, 258
Deve ser considerada a implantação de um DAVE em doentes <sup>d</sup> altamente seleccionados que apresentam IC em fase terminal apesar de tratamento farmacológico optimizado e com dispositivo e que não são candidatos para transplante cardíaco, mas com previsão de sobrevida > 1 ano com bom estado funcional. Este dispositivo ajuda a melhorar os sintomas e reduzir o risco de internamento por IC e de morte prematura.	Ila	B	254

DABi= dispositivo de assistência biventricular; IC = insuficiência cardíaca; DAVE= dispositivo de assistência ventricular esquerda.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

<sup>d</sup>Ver texto e Tabela 25.

**Tabela 25 Doentes potencialmente elegíveis para a implantação de um dispositivo de assistência ventricular**

Doentes com > 2 meses de sintomas severos apesar de terapêutica médica optimizada e com dispositivo e mais de uma das seguintes condições:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVE &lt;25% e, caso seja medido, pico VO<sub>2</sub> &lt; 12 ml/kg/min</li> <li>• ≥ 3 internamentos por IC nos 12 meses prévios, sem uma causa precipitante óbvia</li> <li>• Dependência de terapêutica inotrópica e.v.</li> <li>• Disfunção progressiva dos órgãos alvo (agravamento da função renal e/ou hepática) devido a perfusão reduzida e não a pressão de enchimento ventricular insuficiente (PCWP ≥ 20 mm Hg e PAS &lt; 80-90 mmHg or CI &lt;2 L/min/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Deterioração da função ventricular direita</li> </ul>

CI = índice cardíaco; IC = insuficiência cardíaca; e.v. = endovenoso; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; PCWP = pressão pulmonar capilar encravada; PAS = pressão arterial sistólica.

decisão difícil de retirar o MCS, caso o doente não se torne elegível e a terapêutica de destino não seja possível.

Normalmente, os doentes com IC em fase terminal considerados para MCS estão sob suporte inotrópico contínuo (Tabela 25).<sup>211,253,257</sup> É essencial avaliar a função ventricular direita, porque a insuficiência ventricular direita pós-operatória aumenta significativamente a mortalidade perioperatória e reduz a sobrevida antes e após transplante. Consequentemente, deve ser considerado apoio com DABi, e não DAVE, a título de PPT, em doentes com insuficiência biventricular ou risco elevado de desenvolver insuficiência ventricular direita após a implantação do DAVE. É preferível reencaminhar o doente antes do desenvolvimento da insuficiência ventricular direita. Na verdade, a implantação precoce de um dispositivo de assistência ventricular em doentes com doença menos severa (por exemplo, com FE < 25%, pico de consumo de oxigénio < 12 ml/kg/min e necessitando apenas de apoio inotrópico intermitente) e antes do desenvolvimento de insuficiência ventricular direita ou de vários órgãos, conduz a melhores resultados cirúrgicos.

Os doentes com infeção ativa, disfunção renal, pulmonar ou hepática severa ou cujo estado neurológico se desconhece (após paragem cardíaca ou devido a choque cardiogénico) não são normalmente candidatos a PPT ou a terapêutica de destino, mas podem ser indicados para PPC.

### 13.5.2 Insuficiência cardíaca aguda

Para além dos dispositivos de assistência ventricular, poder-se-á recorrer a outros métodos de MCS temporário em doentes seleccionados com ICA, como balão intra-aórtico, outro suporte

cardíaco percutâneo e ECMO, entre outros. De resto, o MCS, em particular o ECMO, pode ser usado como «ponte para a decisão» (PPD) em doentes com IC aguda com rápida deterioração, em que não foi possível realizar uma avaliação completa mas que correm o risco de morte na ausência MCS. No entanto, poderá ser necessário ter de tomar a difícil decisão de retirar o MCS caso o doente não seja elegível para cirurgia corretiva convencional ou MCS de longo prazo.

## 14. Abordagem holística, incluindo programas de exercício físico e de gestão multidisciplinar, monitorização do doente e cuidados paliativos

As intervenções não farmacológicas e não relacionadas com dispositivos nem cirurgia usadas no tratamento de IC (tanto

IC-FER como IC-FEP) encontram-se resumidas nas Tabelas 26 e 27 e a *Heart Failure Association* publicou recomendações práticas detalhadas sobre o seu uso.<sup>259</sup> Não existe evidência de que a maioria destas intervenções reduzam a mortalidade ou a morbilidade e há algumas abordagens muito acarinhadas que podem não ser benéficas, como a recomendação de restringir a ingestão de sódio e do auto-cuidado.<sup>260,261</sup> Por este motivo, não foi atribuído qualquer recomendação com nível de evidência a estas intervenções. As exceções são a implementação de cuidados num quadro multidisciplinar e a prática de exercício, ambas discutidas mais abaixo.

### 14.1 Exercício físico

Várias revisões sistemáticas e metanálises de pequenos estudos mostraram que o condicionamento físico conseguido através do exercício melhora a tolerância ao esforço, aumenta a qualidade de vida relacionada com a saúde e diminui a taxa de internamento por IC nos doentes com IC. Recentemente, um único ensaio aleatorizado de grande dimensão [*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION)*] investigou os efeitos do exercício físico em 2331 doentes relativamente jovens (idade média de 59 anos) e medicamente estáveis com sintomas ligeiros a moderados (63% em classe II e 35% em classe III da NYHA) e FE  $\leq$  35%.<sup>262</sup> A intervenção incluiu 36 sessões supervisionadas nos primeiros 3 meses, seguidas de exercício em casa. O tempo médio de seguimento foi de 30 meses. Numa análise ajustada, o exercício físico conduziu à redução de 11% do *endpoint* primário composto de mortalidade por todas as causas ou de internamento por todas as causas ( $p$  não ajustado = 0,13;  $p$  ajustado = 0,03). Verificou-se ainda uma RRR de 15% do *endpoint* secundário composto de morte cardiovascular ou internamento por IC ( $p$  não ajustado = 0,06;  $p$  ajustado = 0,03). Não houve qualquer redução da mortalidade e não foram suscitadas preocupações com a segurança. A adesão ao exercício físico diminuiu significativamente a seguir ao período de exercício supervisionado.

No conjunto, a evidência sugere que o exercício físico é benéfico na IC, embora regra geral os doentes mais idosos não tivessem participado em muitos dos estudos e se desconheça qual o nível óptimo de exercício a prescrever. Além disso, o

#### Recomendações para a prescrição de exercício e para a gestão multidisciplinar

Recomendações	Classe <sup>a</sup>	Nível <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
É recomendada a prática regular de exercício aeróbico em doentes com insuficiência cardíaca para a melhoria da capacidade funcional e dos sintomas.	I	A	262, 263
Recomenda-se a inclusão de doentes com insuficiência cardíaca num programa de cuidados multidisciplinares para reduzir o risco de internamento por insuficiência cardíaca.	I	A	236, 259, 264

DAbi= dispositivo de assistência biventricular; IC = insuficiência cardíaca; DAVE= dispositivo de assistência ventricular esquerda.

<sup>a</sup>Classe de recomendação.

<sup>b</sup>Nível de evidência.

<sup>c</sup>Referências.

<sup>d</sup>Ver texto e Tabela 25.

**Tabela 26** Características e componentes de programas de tratamento de doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

<b>Características</b>	Deve ser adoptada uma abordagem multidisciplinar (cardiologistas, médicos de cuidados de saúde primários, enfermeiros, farmacêuticos, etc.)
	Devem visar doentes sintomáticos de alto risco
	Devem incluir pessoal competente e qualificado
<b>Componentes</b>	Tratamento médico optimizado e com dispositivo
	Informação ao doente, com ênfase especial sobre a adesão e auto-cuidado
	Participação dos doentes na monitorização de sintomas e utilização flexível de diuréticos
	Acompanhamento pós-alta (consultas regulares em clínicas e/ou no domicílio; possível apoio por telefone ou telemonitorização)
	Maior acesso a cuidados médicos (através de seguimento pessoal e por contacto telefónico; possivelmente através de acompanhamento à distância)
	Acesso facilitado aos cuidados durante episódios de descompensação
	Avaliação (e intervenção apropriada em caso de necessidade) de um aumento inexplicável do peso, estado nutricional, estado funcional, qualidade de vida e resultados laboratoriais
	Acesso a opções avançadas de tratamento
	Prestação de apoio psicossocial a doentes, familiares e/ou prestador de cuidados

**Tabela 27** Tópicos essenciais que devem ser abordados na informação ao doente e competências e auto-cuidados que devem ser ensinados

Tópico educativo	Competências e auto-cuidados dos doentes
<b>Definição e etiologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compreender a causa da insuficiência cardíaca e o motivo do aparecimento dos sintomas</li> </ul>
<b>Prognóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compreender os fatores de prognóstico importantes e tomar decisões realistas</li> </ul>
<b>Monitorização dos sintomas e auto-cuidado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vigiar e reconhecer sinais e sintomas</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Registar o peso diário e reconhecer ganhos repentinos de peso</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saber como e quando contactar o profissional de saúde</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Em caso de aumento de dispneia ou edema ou ganho de peso repentino &gt; 2 kg em 3 dias, os doentes podem aumentar a dose de diuréticos e/ou informar a equipa de saúde.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usar terapêutica diurética flexível, caso seja apropriado e recomendado, após ensino do doente com instruções detalhadas</li> </ul>
<b>Tratamento farmacológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compreender as indicações, doses e efeitos dos fármacos</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reconhecer os efeitos secundários comuns de cada fármaco prescrito</li> </ul>
<b>Adesão ao tratamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compreender a importância de cumprir as recomendações de tratamento e manter a motivação para seguir o plano de tratamento</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Restringir a ingestão de sódio pode ajudar a controlar os sintomas e sinais de congestão nos doentes com insuficiência cardíaca sintomática da classe III e IV</li> </ul>
<b>Dieta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar a ingestão excessiva de líquidos: considerar restringir a ingestão de líquidos a 1,5-2 l/dia em doentes com insuficiência cardíaca severa para o alívio de sintomas e congestão. A restrição de líquidos hipotónicos pode ajudar a melhorar a hiponatremia. A restrição por rotina de líquidos em todos os doentes com sintomas ligeiros a moderados provavelmente não é benéfica. A restrição de líquidos com base no peso (30 ml/kg peso corporal, 35 ml/kg se peso corporal &gt; 85 kg) pode causar menos sede</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vigiar e prevenir a má nutrição</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Praticar uma alimentação saudável e manter um peso saudável (ver Secção 11)</li> </ul>
<b>Álcool</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderar o consumo de álcool: a abstinência é recomendada em doentes com cardiomiopatia induzida por álcool. Caso contrário, as recomendações comuns sobre o álcool são aplicáveis (2 unidades por dia para homens ou 1 unidade por dia para mulheres). 1 unidade é equivalente a 10 ml de puro álcool (por exemplo, 1 copo de vinho, 1 copo de cerveja, 1 medida de bebida espirituosa)</li> </ul>
<b>Tabagismo e drogas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parar de fumar e/ou consumir drogas ilícitas</li> </ul>
<b>Exercício</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compreender os benefícios do exercício físico</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Praticar exercício físico regularmente</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estar tranquilo e sentir-se confiante em relação à atividade física</li> </ul>
<b>Passeio e lazer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preparar passeios e atividades de lazer ajustados à capacidade física</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Viajar sempre acompanhado de um relatório com o historial clínico e o esquema posológico atual, bem como de medicação suplementar. Controlar e ajustar a ingestão de líquidos, especialmente durante os voos e em climas quentes. Acautelar as reações à exposição solar com alguma medicação (por exemplo, amiodarona)</li> </ul>
<b>Atividade sexual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sentir-se seguro sobre a vida sexual e discutir problemas com os profissionais de saúde. Os doentes estáveis podem praticar uma actividade sexual normal desde que não provoque sintomas inapropriados. Em relação ao tratamento da disfunção eréctil, ver a Secção 11.10</li> </ul>
<b>Imunização</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imunizar contra a gripe e a infeção pneumocócica, em conformidade com as orientações e práticas locais</li> </ul>
<b>Perturbações respiratórias e do sono</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reconhecer comportamentos preventivos, como a redução do peso em doentes obesos, deixar de fumar e de consumir álcool</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conhecer as alternativas de tratamento, se necessário</li> </ul>
<b>Aspetos psicossociais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compreender que sintomas depressivos e disfunção cognitiva são comuns em doentes com insuficiência cardíaca e perceber o valor do apoio social</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conhecer as alternativas de tratamento, se necessário</li> </ul>

único ensaio de grande dimensão mostrou um efeito *borderline* do tratamento, atingido unicamente através de uma intervenção muito intensiva, que nem todos os centros têm capacidade de efetuar. O exercício físico é discutido em mais pormenor num artigo de consenso publicado recentemente pela *Heart Failure Association*.<sup>263</sup>

## 14.2 Organização dos cuidados e programas de tratamento multidisciplinar

O objetivo do tratamento de IC consiste em providenciar um sistema integrado de cuidados, que abranja a comunidade e o hospital, para assegurar a prestação de um tratamento optimizado a cada doente, do princípio ao fim da cadeia de cuidados de saúde. O padrão de

cuidados que deve ser administrado aos doentes com IC foi publicado pela *Heart Failure Association*.<sup>236</sup> Para atingir este objetivo, devem ser integrados outros serviços, como reabilitação cardíaca e cuidados paliativos, no programa completo de tratamento de doentes com IC. Os programas de tratamento multidisciplinares desempenham um papel essencial na prestação destes cuidados, pois visam melhorar os resultados através de um acompanhamento estruturado, que inclui informação ao doente, optimização do tratamento médico, apoio psicossocial e melhor acesso aos serviços.<sup>264</sup> A chave do sucesso destes programas é a coordenação do tratamento ao longo do contínuo de IC e da cadeia de cuidados prestados pelos vários serviços dentro do sistema de saúde. Para tal é necessário existir uma colaboração próxima entre especialistas em IC (cardiologistas e enfermeiros especialistas) e técnicos da área da saúde, incluindo farmacêuticos, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, prestadores de cuidados primários e assistentes sociais. Embora o conteúdo e a estrutura dos programas de tratamento de IC possam variar entre países e diferentes contextos de cuidados de saúde, recomenda-se o exposto nas Tabelas 26 e 27.

### 14.3 Medição seriada de péptidos natriuréticos

Concentrações elevadas de péptidos natriuréticos estão associadas a mau prognóstico, e a diminuição dos seus níveis correlaciona-se com um melhor prognóstico. Vários ensaios aleatorizados e controlados avaliaram o tratamento guiado pelos péptidos natriuréticos (intensificação da terapêutica com vista à redução dos níveis de péptidos) tendo, no entanto, produzido resultados contraditórios.<sup>265</sup> Não se sabe ao certo se o resultado com esta abordagem é melhor do que com a simples optimização do tratamento (combinações e doses de fármacos, dispositivos) seguindo as recomendações.

### 14.4 Monitorização remota (através de um dispositivo implantado)

Ajustar o tratamento em resposta à monitorização de impedância torácica (como medida indireta do líquido intratorácico) não se revelou eficaz na melhoria dos resultados.<sup>266</sup> O tratamento ajustado em resposta à pressão arterial pulmonar usando um monitor implantado reduziu o internamento hospitalar por IC num ensaio aleatorizado e controlado,<sup>267</sup> mas a aplicabilidade generalizada desta abordagem é difícil, pelo que não é ainda possível a sua recomendação.

### 14.5 Monitorização remota (sem dispositivo implantado)

Não se sabe ainda qual a abordagem ideal para a monitorização remota não invasiva e os ensaios aleatorizados e controlados realizados até à data têm produzido resultados inconsistentes, que não permitem sustentar uma recomendação.<sup>268</sup>

### 14.6 Apoio telefónico estruturado

Apesar de uma metanálise de vários ensaios aleatorizados e controlados sugerir que o apoio telefónico estruturado associado a cuidados convencionais permite reduzir o risco de internamento nos doentes com IC, poucos foram os ensaios que individualmente apontaram para este benefício e faltam evidências sólidas que sustentem uma recomendação nesse sentido.<sup>268,269</sup>

**Tabela 28 Doentes que devem ser considerados para cuidados paliativos**

- |  |
|--|
| • Frequentes internamentos hospitalares ou outros episódios graves de descompensação apesar do tratamento optimizado |
| • Excluídas as hipóteses de transplante cardíaco e de suporte circulatório mecânico                                  |
| • Cronicamente com fraca qualidade de vida com sintomas da classe IV da NYHA   |
| • Caquexia cardíaca/hipoalbuminémia  |
| • Dependência de ajuda para a maioria das actividades da rotina diária   |
| • Avaliação clínica como quase em fim de vida  |

NYHA = *New York Heart Association*.

**Tabela 29 Principais componentes de um serviço de cuidados paliativos**

- |  |
|--|
| • Avaliação frequente das necessidades físicas, psicológicas, sociais e espirituais do doente  |
| • Objetivo de alívio total dos sintomas associados a IC e comorbilidades   |
| • Planeamento avançado de cuidados, considerando preferências em relação ao local de morte e reanimação (que pode implicar a desativação do CDI) |

IC = insuficiência cardíaca; CDI = cardioversor desfibrilhador implantável.

### 14.7 Cuidados paliativos/de suporte/em fim de vida

O desenvolvimento da IC é imprevisível e, muitas vezes, é difícil identificar um momento específico para iniciar cuidados paliativos. Nas Tabelas 28 e 29 encontram-se alguns aspetos que podem pesar na decisão de providenciar cuidados paliativos. Nesta fase de evolução da doença, as intervenções devem centrar-se na melhoria da qualidade de vida do doente, no controlo dos sintomas, na deteção e tratamento precoce de episódios de agravamento e na procura de uma abordagem holística de cuidados ao doente que inclua o bem-estar físico, psicológico, social e espiritual. Aconselha-se a articulação entre o especialista em cuidados paliativos e a equipa de IC e/ou os médicos dos cuidados de saúde primários, a fim de assegurar uma abordagem comum que permita gerir e coordenar de forma optimizada os cuidados prestados aos doentes. Os cuidados paliativos são discutidos em pormenor num documento específico de tomada de posição da *Heart Failure Association*.<sup>270</sup>

## 15. Lacunas nas evidências

Muitas vezes, os médicos responsáveis pelo tratamento de doentes com IC têm de tomar decisões sem as evidências necessárias ou sem a opinião consensual dos especialistas. Segue-se uma listagem ilustrativa de problemas que merecem ser abordados em futuras investigações médicas.

## 15.1 Diagnóstico

O diagnóstico de IC-FEP continua a ser um desafio e a abordagem óptima, incorporando sintomas, sinais, imagiologia, biomarcadores e outras investigações, continua por definir.

**Imagiologia strain/speckle** — papel no diagnóstico e prognóstico quer na IC-FER quer na IC-FEP?

**Teste de stress diastólico** — papel no diagnóstico de IC-FEP?

## 15.2 Comorbilidades

Apesar de não se conhecer a segurança e a eficácia a longo prazo de muitos tratamentos dirigidos às co-morbilidades, o seu interesse e importância são inegáveis.

**Anemia** — agentes estimuladores da eritropoiese, ferro?

**Depressão** — inibidores seletivos da recaptção da serotonina, terapêutica cognitiva?

**Diabetes** — metformina, agonistas/análogos GLP-1, inibidores DPP IV, inibidores SGLT-2?

**Perturbação respiratória durante o sono** — pressão positiva das vias aéreas?

## 15.3 Terapêutica não farmacológica e não interventiva

**Restrição da ingestão de sal** — será eficaz e segura?

**Caquexia cardíaca** — existe um tratamento eficaz e seguro?

## 15.4 Terapêutica farmacológica

**Digoxina** — eficácia e segurança na era moderna da terapêutica farmacológica e com dispositivos? Hidralazina e ISDN — eficácia e segurança em doentes não negros?

**Inibidor da renina** — será uma alternativa/complemento eficaz e seguro ao IECA?

**Novos anticoagulantes orais** — eficácia e segurança comparadas com a aspirina em doentes em ritmo sinusal?

**Clopidogrel e novas terapêuticas antiplaquetárias** — eficácia e segurança comparadas com a aspirina em doentes em ritmo sinusal?  
**Inibidores duplos dos receptores da neprilissina/angiotensina** — eficácia e segurança comparadas com um IECA?

## 15.5 Dispositivos

**CRT** — desconhece-se ainda a eficácia e segurança da CRT em determinados grupos de doentes.

- doentes com QRS de duração normal, mas assincronia ecocardiográfica?
- doentes com BRD e outras perturbações da condução intraventricular?
- doentes em FA?

**DAVE** — desconhece-se ainda a eficácia e segurança a longo prazo dos DAVEs em alternativa ao transplante cardíaco e à terapêutica médica

**Monitorização remota** — desconhece-se ainda a eficácia e segurança a longo prazo das várias estratégias de monitorização remota disponíveis

## 15.6 Insuficiência cardíaca aguda

O tratamento de insuficiência cardíaca aguda continua a assentar em questões de opinião, devido à falta de evidências sólidas que orientem a terapêutica.

**Nitratos endovenosos** — eficácia e segurança ainda incertas.

**Levosimendan** — eficácia e segurança ainda incertas.

**Omecantiv mecarbil** — será eficaz e seguro?

**Ultrafiltração** — eficácia e segurança desconhecidas.

## 15.7 Cuidados em fim de vida

Qual é o pacote ideal de cuidados paliativos?

Quando é que devem ser iniciados os cuidados paliativos?



A publicação da CME das «Recomendações Europeias para a Prevenção da Doença Cardiovascular na Prática Clínica (versão 2012)» está acreditada pela *European Board for Accreditation in Cardiology X* (EBAC). A EBAC opera em conformidade com as normas de qualidade do *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), que pertence à *European Union of Medical Specialists* (UEMS). Em conformidade com as recomendações da EBAC/EACCME, todos os autores que participaram neste programa comunicaram eventuais conflitos de interesse que pudessem distorcer o conteúdo do artigo. A Comissão Organizadora é responsável por assegurar que todos os potenciais conflitos de interesse relevantes para o programa são declarados aos participantes antes das atividades CME.



As questões da CME quanto a este artigo estão disponíveis em: *European Heart Journal* [http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup\\_cme\\_node;ehj](http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehj) e *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/guidelines>.

## Referências bibliográficas

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Com a colaboração da Heart Failure Association da ESC (HFA) e o apoio da European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-989.
2. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335-339.
3. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1-207, iii.
4. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, Zuithoff NP, Rutten FH, Hoes AW. Clinical evaluation of geriatric

- outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:518-527.
5. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;**11**: 95-107.
  6. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;**124**:2865-2873.
  7. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;**32**:670-679.
  8. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:2539-2550.
  9. Marwick TH, Raman SV, Carrio I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc imaging* 2010;**3**:429-439.
  10. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;**26**: 132-143.
  11. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;**362**: 228-238.
  12. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;**306**:1669-1678.
  13. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:1695-1702.
  14. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;**290**:2174-2181.
  15. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;**93**: 1137-1146.
  16. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;**8**: 1308-1339.
  17. Hogg K, Swedberg K, McMurray JJ. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:317-327.
  18. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:18-28.
  19. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehr254. Published online ahead of print 6 August 2011.
  20. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;**378**:704-712.
  21. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:315-322.
  22. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;**3**:573-580.
  23. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;**119**:515-523.
  24. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;**331**:1379.
  25. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:130-139.
  26. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;**151**:999-1005.
  27. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;**23**:685-713; quiz 786-688.
  28. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;**12**:857-864.
  29. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narulaj, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:381-396.
  30. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;**11**:307-332.
  31. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, Monin JL, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;**11**:223-244.
  32. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, Varga A, Sicari R, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Zamorano JL, Derumeaux G, Kasprzak J, Roelandt JR. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:893-905.
  33. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, Edvardsen T, Smiseth OA, Estep JD. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:220-227.
  34. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;**9**:415-437.
  35. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;**312**:222.
  36. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;**112**:437-445.
  37. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2004;**6**: 571-576.
  38. Madias JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;**34**:963-967.
  39. Ewald B, Ewald D, Thakkinstan A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;**38**:101-113.
  40. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1978-1984.
  41. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, Hardman SM, Dargie HJ, Cowie MR. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**: 537-541.
  42. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**:824-839.
  43. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, Johnston JI, Smellie WS, Duffy V, Cawley P. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;**56**:327-333.

44. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail* 2000;**6**:194-200.
45. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;**350**: 1349-1353.
46. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;**111**:274-279.
47. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, Hoes AW. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart* 2011;**97**: 959-963.
48. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;**17**:729-734.
49. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;**11**: S15-S20.
50. Nielsen OW, Rasmussen V, Christensen NJ, Hansen JF. Neuroendocrine testing in community patients with heart disease: plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide predicts morbidity and mortality stronger than catecholamines and heart rate variability. *Scand J Clin Lab Invest* 2004;**64**:619-628.
51. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2062-2076.
52. Schwitler J. Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. *Circulation* 2008;**118**:109-112.
53. Gebker R, Schwitler J, Fleck E, Nagel E. How we perform myocardial perfusion with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;**9**: 539-547.
54. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;**4**:416-424.
55. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovasc imaging* 2010;**3**:409-420.
56. Myerson SG. Valvular and hemodynamic assessment with CMR. *Heart Fail Clin* 2009;**5**:389-400, vi-vii.
57. Raman SV, Simonetti OP. The CMR examination in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009;**5**:283-300, v.
58. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;**5**:136-142.
59. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;**359**:2324-2336.
60. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:2002-2012.
61. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;**7**:79-108.
62. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Sherman SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc imaging* 2012;**13**:1-46.
63. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;**10**:165-193.
64. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;**30**:1527-1533.
65. Schwitler J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011;**32**:799-809.
66. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitler J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;**31**:794-805.
67. Luchinger R, Schwitler J, Bruder O. Safety of CMR. In: Schwitler J, ed. *CMR Update* 2012. 2nd ed. Lausanne; p. 31-51. ISBN: 978-3-033-01674-3.
68. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, Pilz G, Lombardi M, Sinha A, Wagner A, Dill T, Frank H, van Rossum A, Schwitler J, Nagel E, Senges J, Sabin G, Sechtem U, Mahrholdt H. Acute adverse reactions to gadolinium-based contrast agents in CMR: multicenter experience with 17,767 patients. from the EuroCMR Registry. *J Am Coll Cardiol-Cardiovasc Imaging* 2011;**4**:1171-1176.
69. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;**5**:136-142.
70. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;**360**:213-224.
71. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirllet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;**31**:2501-2555.
72. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:3076-3093.
73. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;**17**:115-119.
74. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Hjalmarson A, Kjekshus J, Komajda M, Kuusi T, Vanhaecke J, Waagstein F. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-I, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:281-291.
75. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from theandesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:170-177.
76. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009;**374**:543-550.
77. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:40-47.
78. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;**27**:65-75.
79. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, Zile MR, Demets D, Massie BM. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011;**4**:27-35.
80. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;**54**:86-96.
81. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;**4**:361-371.
82. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;**52**:997-1003.
83. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, Benza RL, Gottlieb SO, Kleemann TD, Rosconi F, Vandervoort PM, Cohn JN.

- Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:970-975.
84. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:699-703.
  85. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, Sullivan JM, Pearle DL, Massie BM, Creager MA. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequid in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**:65-72.
  86. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Comparison of the effects of captopril and enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. *Int J Cardiol* 1989;**24**:311-316.
  87. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;**316**:1429-1435.
  88. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;**325**:293-302.
  89. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;**273**:1450-1456.
  90. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;**100**:2312-2318.
  91. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;**327**:685-691.
  92. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;**353**:9-13.
  93. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;**353**:2001-2007.
  94. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;**283**:1295-1302.
  95. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651-1658.
  96. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holclaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;**106**:2194-2199.
  97. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. 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;**26**:215-225.
  98. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:1349-1355.
  99. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:709-717.
  100. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;**364**:11-21.
  101. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;**355**:1575-1581.
  102. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhardt L, Hobbs FD, Krum H, Maggioni A, McKelvie RS, Pina IL, Soler-Soler J, Swedberg K. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:710-721.
  103. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1659-1667.
  104. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. 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;**362**:7-13.
  105. Krum H, Roecker EB, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, Katus HA, Fowler MB, Packer M. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003;**289**:712-718.
  106. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, Jegou A, Bauer F, Trochu JN, Bouzamondo A, Tanguy ML, Lechat P. B-CONVINCED: Beta-blocker Continuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009;**30**:2186-2192.
  107. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309-1321.
  108. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772-776.
  109. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1414-1421.
  110. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1667-1675.
  111. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. 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;**362**:767-771.
  112. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;**376**:875-885.
  113. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;**336**:525-533.
  114. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, for the Veterans Administration Cooperative Study Group. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;**314**:1547-1552.
  115. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isonitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:303-310.
  116. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2049-2057.
  117. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. 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;**372**:1223-1230.
  118. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;**355**:1582-1587.
  119. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;**374**:1840-1848.
  120. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan,

- captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;**349**:1893-1906.
121. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;**360**:752-760.
  122. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:807-816.
  123. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004;**10**:155-164.
  124. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;**354**:447-455.
  125. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;**122**:2152-2159.
  126. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filipponi G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozlu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;**32**:1769-1818.
  127. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Janosi A, Kamensky G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;**357**:2248-2261.
  128. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1231-1239.
  129. Krum H, Massie B, Abraham WT, Dickstein K, Kober L, McMurray JJ, Desai A, Gimpelewicz C, Kandra A, Reimund B, Rattunde H, Armbrecht J. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:107-114.
  130. Gheorghiadu M, Albaghdadi M, Zannad F, Fonarow GC, Bohm M, Gimpelewicz C, Botha J, Moores S, Lewis EF, Rattunde H, Maggioni A. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT). *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:100-106.
  - 130a. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Del Valle ML, Buchsbaum R; the WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; Published online ahead of print 2 May 2012. *PubMed PMID*: 22551105.
  131. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;**31**:824-831.
  132. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;**11**:115-128.
  133. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J, Tan M, Spanheimer R, Standl E, Dormandy JA. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007;**30**: 2773 -2778.
  134. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;**83**:52-60.
  135. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, Rochon PA, Kopp A, Naglie G, Austin PC, Laupacis A, Stukel TA. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;**363**:1751-1756.
  136. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006;**92**:1610-1615.
  137. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;**66**: 981-986.
  138. Hung MJ, Cheng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;**56**:57-62.
  139. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;**362**:777-781.
  140. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;**27**:2338-2345.
  141. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;**359**:2456-2467.
  142. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, Zishiri E, Niebauer MJ, Lindsay BD, Tchou PJ. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**: 194-203.
  143. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;**27**:2099-2140.
  144. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576-1583.
  145. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748-754.
  146. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;**101**:1297-1302.
  147. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Curr Opin Cardiol* 2004;**19**:26-30.
  148. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1933-1940.
  149. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:225-237.

150. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;**351**:2481-2488.
151. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovic G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;**361**:1427-1436.
152. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;**350**:2151-2158.
153. Stewart GC, Weintraub JR, Pratihbu PP, Semigran MJ, Camuso JM, Brooks K, Tsang SW, Anello MS, Nguyen VT, Lewis EF, Nohria A, Desai AS, Givertz MM, Stevenson LW. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;**16**:106-113.
154. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;**361**:1329-1338.
155. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;**363**:2385-2395.
156. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140-2150.
157. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;**352**:1539-1549.
158. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**:1143-1153.
159. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2461-2471.
160. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;**117**:2608-2616.
161. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. 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;**52**:1834-1843.
162. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, Djiane P, Mabo P, Levy T, Gadler F, Baillieux C, Daubert JC. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;**23**:1780-1787.
163. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2011;**8**:1088-1094.
164. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:764-776.
165. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluzna M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;**28**:2256-2295.
166. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Saveliev I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohnloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;**31**:2369-2429.
167. Lewis RV, McMurray J, McDevitt DG. Effects of atenolol, verapamil, and xamoterol on heart rate and exercise tolerance in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;**13**:1-6.
168. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1944-1951.
169. Lewis RV, Laing E, Moreland TA, Service E, McDevitt DG. A comparison of digoxin, diltiazem and their combination in the treatment of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1988;**9**:279-283.
170. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkier R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;**362**:1363-1373.
171. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2667-2677.
172. Piepoli M, Villani GQ, Ponikowski P, Wright A, Flather MD, Coats AJ. Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998;**66**:1-10.
173. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997;**350**:1417-1424.
174. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;**359**:1778-1785.
175. MacDonald MR, Connelly DT, Hawkins NM, Steedman T, Payne J, Shaw M, Denvir M, Bhagra S, Small S, Martin W, McMurray JJ, Petrie MC. Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. *Heart* 2011;**97**:740-747.
176. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amle J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;**358**:2678-2687.
177. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggreffe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanas F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weingelt E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:2268-2276.
178. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW, the CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;**324**:781-788.
179. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;**137**:263-272.
180. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;**138**:1093-1100.
181. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139-1151.
182. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalib M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981-992.
183. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini

JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883-891.

184. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;**131**:492-501.

185. Larson RJ, Fisher ES. Should aspirin be continued in patients started on warfarin? *J Gen Intern Med* 2004;**19**:879-886.

186. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, Bella PD, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Kautzner J, Kay GN, Kuck KH, Lerman BB, Marchlinski F, Reddy V, Schalij MJ, Schilling R, Soejima K, Wilber D. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Europace* 2009;**11**:771-817.

187. McMurrayJJ, Anand IS, Diaz R, Maggioni AP, O'Connor C, Pfeffer MA, Polu KR, Solomon SD, Sun Y, Swedberg K, Tendera M, van Veldhuisen DJ, Wasserman SM, YoungJB. Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:795-801.

188. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996;**335**:1107-1114.

189. Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp AS, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J* 2003;**146**:291-297.

190. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Mathur V, Varnauskas E, Chalmers TC. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;**344**:563-570.

191. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinaru S, Abraham WT, Yli M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;**364**:1607-1616.

192. Akashi YJ, Springer J, Anker SD. Cachexia in chronic heart failure: prognostic implications and novel therapeutic approaches. *Curr Heart Fail Rep* 2005;**2**: 198-203.

193. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiger-Kleiner D, Janssens S, de Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:1-10.

194. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;**100**:684-692.

195. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Topper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:670-680.

196. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:692-699.

197. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jensen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamas G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Voza J, Califf RM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;**362**:1477-1490.

198. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT, Oakes R, Lukas AN, Anderson KM, Bell DSH; for the GEMINI Investigators. Metabolic Effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension—a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2227-2236.

199. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Hund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;**33**: 1213-1218.

200. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;**4**:8-17.

201. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C Jr, Freudenberg R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:2301-2309.

202. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000;**283**:1967-1975.

203. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:659-667.

204. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;**96**:856-863.

205. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;**28**:1462-1536.

206. Dorszewski A, Gohmann E, Dorszewski B, Werner GS, Kreuzer H, Figulla HR. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. *J Card Fail* 1997;**3**:91-96.

207. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;**290**: 1861-1865.

208. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;**361**: 2436-2448.

209. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;**31**:703-11.

210. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op, Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \*Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs092. Published online ahead of print 3 May 2012.

211. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, Costigan J, Ducharme A, Estrella-Holder E, Ezekowitz JA, Floras J, Giannetti N, Grzeslo A, Harkness K, Heckman GA, Howlett JG, Kouz S, Leblanc K, Mann E, O'Meara E, Rajda M, Rao V, Simon J, Swiggum E, Zieroth S, Arnold JM, Ashton T, D'Astous M, Dorian P, Haddad H, Isaac DL, Leblanc MH, Liu P, Sussex B, Ross HJ. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;**27**:319-338.
212. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:119-127.
213. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;**364**: 797-805.
214. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Olsson CG, Turpie AG. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;**14**:341-346.
215. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;**145**:614-621.
216. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, Gerlach HE, Abletshauer C, Sieder C, Bramlage P, Riess H. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *Am Heart J* 2011;**161**:322-328.
217. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008;**359**: 142-151.
218. Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998;**351**:389-393.
219. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**287**:1531-1540.
220. Cohn JN, Francis JA, Francis GS, Archibald D, Tristani F, Fletcher R, Montero A, Cintron G, Clarke J, Hager D, Saunders R, Cobb F, Smith R, Loeb H, Settle H. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1982;**306**:1129-1135.
221. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;**293**:2908-2917.
222. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;**343**:311-322.
223. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;**357**:1385-1390.
224. Park JH, Balmain S, Berry C, Morton JJ, McMurray JJ. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2010;**96**:533-538.
225. Rosenberg J, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;**19**:301-306.
226. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994;**71**:146-150.
227. Tan LB, Bryant S, Murray RG. Detrimental haemodynamic effects of cyclizine in heart failure. *Lancet* 1988;**1**:560-561.
228. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalan R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckerbaum L, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Mendez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;**365**:32-43.
229. van de Borne P, Oren R, Somers VK. Dopamine depresses minute ventilation in patients with heart failure. *Circulation* 1998;**98**:126-131.
230. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;**297**:1332-1343.
231. Sjaauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr, Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;**30**:459-468.
232. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010;**16**:277-284.
233. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;**294**:1664-1670.
234. Shepperd S, McClaran J, Phillips CO, Lannin NA, Clemson LM, McCluskey A, Cameron ID, Barras SL. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD000313.
235. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA* 2004;**291**:1358-1367.
236. McDonagh TA, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Ekman I, Lainscak M, McDonald K, Ryder M, Stromberg A, Jaarsma T. European Society of Cardiology Heart Failure Association Standards for delivering heart failure care. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:235-241.
237. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevanos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyens L, Perk J, Roffi M, Romeo P, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2999-3054.
238. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;**29**:2909-2945.
239. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;**29**:2276-2315.
240. Galie N, Hoesper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;**30**:2493-2537.
241. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE, Bobek I, De Hert S, Wiesenthaler G, Schirmer U, von Segesser LK, Sander M, Poldermans D, Ranucci M, Karpatai PC, Wouters P, Seeberger M, Schmid ER, Weder W, Follath F. Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care* 2010;**14**:201.

242. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJ. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;**12**: 767-778.

243. European Society of Gynecology; Association for European Paediatric Cardiology; German Society for Gender Medicine; Authors/Task Force Members, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorennek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax J, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Baumgartner H, Deaton C, Aguiar C, Al-Attar N, Garcia AA, Antoniou A, Coman I, Elkayam U, Gomez-Sanchez MA, Gotcheva N, Hilfiker-Kleiner D, Kiss RG, Kitsiou A, Konings KT, Lip GY, Manolis A, Mebazaa A, Mintale I, Morice MC, Mulder BJ, Pasquet A, Price S, Priori SG, Salvador MJ, Shotan A, Silversides CK, Skouby SO, Stein JI, Tornos P, Vejlstrup N, Walker F, Warnes C. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:3147-3197.

244. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;**112**: 828-835.

245. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;**31**:2915-2957.

246. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL, Lee KL. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;**360**:1705-1717.

247. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baroon-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schaefer H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease (Version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs109, in press.

248. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;**364**:2187-2198.

249. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller C, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu M, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin J, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; for the PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;**364**:2187-98.

250. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:686-694.

251. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* 2011;**97**:1520-1527.

252. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacs P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;**25**: 1024-1042.

253. Shah KB, Tang DG, Cooke RH, Harton S, Flattery M, Katlaps GJ, Kasirajan V, Hess ML. Implantable mechanical circulatory support: demystifying patients with ventricular assist devices and artificial hearts. *Clin Cardiol* 2011;**34**:147-152.

254. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1435-1443.

255. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;**361**:2241-2251.

256. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;**355**:1873-1884.

257. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;**17**:227-234.

258. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, Conte JV, Bogaev RC, MacGillivray TE, Naka Y, Mancini D, Massey HT, Chen L, Klodell CT, Aranda JM, Moazami N, Ewald GA, Farrar DJ, Frazier OH. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:312-321.

259. Lainscak M, Blue L, Clark AL, Dahlstrom U, Dickstein K, Ekman I, McDonagh T, McMurray JJ, Ryder M, Stewart S, Stromberg A, Jaarsma T. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:115-126.

260. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci (Lond)* 2008;**114**:221-230.

261. Powell LH, Calvin JE Jr, Richardson D, Janssen I, Mendes de Leon CF, Flynn KJ, Grady KL, Rucker-Whitaker CS, Eaton C, Avery E. Self-management counseling in patients with heart failure: the heart failure adherence and retention randomized behavioral trial. *JAMA* 2010;**304**:1331-1338.

262. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Pina IL; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;**301**:1439-1450.

263. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid JP, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP. 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;**13**:347-357.

264. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, Laramée A, McMurray JJ, Naylor MD, Rich MW, Riegel B, Stewart S. What works in chronic care management: the case of heart failure. *Health Aff* 2009;**28**:179-189.

265. Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;**170**:507-514.

266. Van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, Aguilera RM, Lunati M, Gerritse B, Borggrefe M. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011;**124**:1719-1726.

267. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, Strickland W, Neelagaru S, Raval N, Krueger S, Weiner S, Shavelle D, Jeffries B, Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;**377**: 658-666.

268. Anker SD, Koehler F, Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet* 2011;**378**:731-739.

269. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JG. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Cochrane Review. *Eur J Heart Fail* 2011;**13**:1028-1040.

270. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacs P, Murray SA, Grodzicki T, Bergh I, Metra M, Ekman I, Angermann C, Leventhal M, Pitsis A, Anker SD, Gavazzi A, Ponikowski P, Dickstein K, Delacretaz E, Blue L, Strasser F, McMurray J. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009;**11**:433-443.