

Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda

Realização: Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

Coordenadores das Diretrizes: Luis E. Rohde, Marcelo W. Montero, Edimar A. Bocchi, Nadine Clausell, Denilson C. Albuquerque, Salvador Rassi.

Grupo da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica:

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica: Denilson C. de Albuquerque, Dirceu Almeida, Edimar A. Bocchi, Silvia Martins, Evandro T. Mesquita, Felix Ramirez, Salvador Rassi, Ricardo Mourilhe-Rocha, Luis E. Rohde, Luis Beck-da-Silva, Marcus V. Simões.

Comitê Final de Redação: Denilson C. de Albuquerque, Fabiana G. Marcondes-Braga, Edimar A. Bocchi, Silvia Martins, Salvador Rassi, Luis E. Rohde, Marcus V. Simões.

Demais Colaboradores da Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica: Andréia Biolo, Reinaldo Bestetti, Marcelo Bittencourt, Fátima Cruz, Luiz Cláudio Danzmann, Almir Sergio Ferraz, Estevão L. Figueiredo, Marcelo I. Garcia, Victor Issa, Aguinaldo F. Freitas Júnior, Sandrigo Mangini, Wolney de Andrade Martins, Fabiana G. Marcondes-Braga, Miguel Morita, Carisi A. Polanczyk, José Albuquerque de F. Neto, João Manoel Rossi, Antônio P. Ribeiro, Ricardo Simões, Eneida Rabelo da Silva, Odilson Silvestre, Germano E. C. Souza, Humberto Villacorta

Grupo da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda:

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca Aguda - Coordenadores de Capítulos: Fernando Bacal, Manoel Canesin, Nadine Clausell, João David de Souza Neto, Gustavo Gouvea, Marcelo Montero, Lidia Z. Moura, Maria da Consolação Vieira Moreira, Alexandre Siciliano, Mucio Tavares.

Comitê Final de Redação: Sabrina Bernardez, Nadine Clausell, Marcelo Montero

Demais Colaboradores da Diretriz de Insuficiência Cardíaca Aguda: Fernando Atik, Silvia Ayub, Vitor Barzilai, Antonio C. Pereira Barretto, Marcely G. Bonatto, Livia A. Goldraich, Daniele Gualandro, Gustavo Ribeiro, João Manoel Rossi, Pedro V. Schwartzman, Jefferson L. Vieira

Presidentes do DEIC/SBC: Luis E. Rohde (2016-2017) e Salvador Rassi (2018-2019)

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca

Colaboradores: Luis Eduardo Paim Rohde,^{1,2} Marcelo Westerlund Montero,³ Edimar Alcides Bocchi,⁴ Nadine Oliveira Clausell,¹ Denilson Campos de Albuquerque,⁵ Salvador Rassi,⁶ Alexandre Siciliano Colafranceschi,^{3,7} Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior,⁶ Almir Sergio Ferraz,⁸ Andreia Biolo,⁹ Antonio C. Pereira Barretto,⁴ Antonio Luiz Pinho Ribeiro,¹⁰ Carisi Anne Polanczyk,^{1,2} Danielle Menosi Gualandro,⁴ Dirceu Rodrigues Almeida,¹¹ Eneida Rejane Rabelo da Silva,⁹ Estêvão Lanna Figueiredo,^{12,13} Evandro Tinoco Mesquita,¹⁴ Fabiana G. Marcondes-Braga,⁴ Fátima das Dores da Cruz,⁴ Felix José Alvarez Ramires,⁴ Fernando Antibas Atik,¹⁵ Fernando Bacal,⁴ Germano Emilio Conceição Souza,^{4,16} Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior,¹⁷ Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro,¹⁸ Humberto Villacorta Junior,¹⁴ Jefferson Luís Vieira,¹⁹ João David de Souza Neto,¹⁹ João Manoel Rossi Neto,²⁰ Jose Albuquerque de Figueiredo Neto,²¹ Lidia Ana Zytynsky Moura,²² Livia Adams Goldraich,¹ Luis Beck-da-Silva,^{1,9} Luiz Claudio Danzmann,^{23,24} Manoel Fernandes Canesin,²⁵ Marcelo Imbroinise Bittencourt,⁵ Marcelo Iorio Garcia,²⁶ Marcely Gimenes Bonatto,²⁷ Marcus Vinícius Simões,²⁸ Maria da Consolação Vieira Moreira,^{10,29} Miguel Morita Fernandes da Silva,³⁰ Mucio Tavares de Olivera Junior,⁴ Odilson Marcos Silvestre,³¹ Pedro Velloso Schwartzman,^{32,33} Reinaldo Bulgarelli Bestetti,²⁸ Ricardo Mourilhe Rocha,⁵ Ricardo Simões,³⁴ Sabrina Bernardez Pereira,³⁵ Sandrigo Mangini,^{4,36} Sílvia Marinho Martins Alves,^{37,38} Silvia Moreira Ayub Ferreira,⁴ Victor Sarli Issa,⁴ Vitor Salvatore Barzilai,¹⁵ Wolney de Andrade Martins^{14,39}

Diretrizes

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,¹ Porto Alegre, RS – Brasil
 Hospital Moinhos de Vento,² Porto Alegre, RS – Brasil
 Hospital Pró-Cardíaco,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP – Brasil
 Universidade do Estado do Rio de Janeiro,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Universidade Federal de Goiás,⁶ Goiânia, GO – Brasil
 Instituto Nacional de Cardiologia,⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Hospital Santa Paula,⁸ São Paulo, SP – Brasil
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul,⁹ Porto Alegre, RS – Brasil
 Universidade Federal de Minas Gerais,¹⁰ Belo Horizonte, MG – Brasil
 Universidade Federal de São Paulo,¹¹ São Paulo, SP – Brasil
 Hospital Lifecenter,¹² Belo Horizonte, MG – Brasil
 Hospital Vera Cruz,¹³ Belo Horizonte, MG – Brasil
 Universidade Federal Fluminense,¹⁴ Niterói, RJ – Brasil
 Instituto de Cardiologia,¹⁵ Brasília, DF – Brasil
 Hospital Regional de São José dos Campos,¹⁶ São José dos Campos, SP – Brasil
 Casa de Saúde São José,¹⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Pontifícia Universidade Católica de Campinas,¹⁸ Campinas, SP – Brasil
 Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,¹⁹ Fortaleza, CE – Brasil
 Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,²⁰ São Paulo, SP – Brasil
 Universidade Federal do Maranhão,²¹ São Luís, MA – Brasil
 Pontifícia Universidade Católica do Paraná,²² Campinas, SP – Brasil
 Universidade Luterana do Brasil, Canoas,²³ RS – Brasil
 Hospital da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul,²⁴ Porto Alegre, RS – Brasil
 Universidade Estadual de Londrina,²⁵ Londrina, PR – Brasil
 Universidade Federal do Rio de Janeiro,²⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil
 Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba,²⁷ Curitiba, PR – Brasil
 Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,²⁸ Ribeirão Preto, SP – Brasil
 Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais,²⁹ Belo Horizonte, MG – Brasil
 Quanta Diagnósticos & Terapia,³⁰ Curitiba, PR – Brasil
 Universidade Federal do Acre, Rio Branco,³¹ AC – Brasil
 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,³² Ribeirão Preto, SP – Brasil
 Hospital Unimed Ribeirão Preto,³³ Ribeirão Preto, SP – Brasil
 Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais,³⁴ Belo Horizonte, MG – Brasil
 Hospital do Coração (HCor),³⁵ São Paulo, SP – Brasil
 Hospital Israelita Albert Einstein,³⁶ São Paulo, SP – Brasil
 PROCAPE,³⁷ Recife, PE – Brasil
 Hospital Português,³⁸ Recife, PE – Brasil
 Complexo Hospitalar de Niterói,³⁹ Niterói, RJ – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):436-539

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.
 E-mail: diretrizes@cardiol.br

**Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores
da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador das Diretrizes:**

Nomes Integrantes da Diretriz	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Alexandre Siciliano Colafranceschi	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior	Não	Novartis, Servier	Não	Não	Não	Novartis, Servier	Não
Almir Sergio Ferraz	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Andreia Biolo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Antonio C. Pereira Barretto	Não	Biolab, EMS, Servier, Novartis, AstraZeneca, Medley	Não	Não	Não	Biolab, EMS, Servier, Novartis, AstraZeneca, Medley	Não
Antonio Luiz Pinho Ribeiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Carisi Anne Polanczyk	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Danielle Menosi Gualandro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Denilson Campos de Albuquerque	Servier	Servier, Novartis	Servier, Novartis	Não	Não	Novartis	Não
Dirceu Rodrigues Almeida	Não	Lab, Novartis	Não	Não	Não	Novartis	Não
Edimar Alcides Bocchi	Servier, Boehringer Ingelheim	Novartis, Servier, Boehringer Ingelheim	Não	Não	Servier, Novartis, Baldacci	Servier, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim	Não
Eneida Rejane Rabelo da Silva	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Estêvão Lanna Figueiredo	Novartis, Janssen, Bayer, Pfizer	Novartis, Servier	Não	Não	Não	Não	Não
Evandro Tinoco Mesquita	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Fabiana G. Marcondes-Braga	Novartis	Novartis	Não	Não	Novartis e Servier	Não	Não
Fátima das Dores da Cruz	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Felix José Alvarez Ramires	Novartis, Amgen	Novartis	Não	Novartis, Amgen	Novartis, Amgen	Novartis	Não
Fernando Antibas Atik	Não	Não	Abbott	Não	Não	Não	Não
Fernando Bacal	Novartis, Amgen	Novartis	Não	Não	Não	Não	Não
Germano Emilio Conceição Souza	Não	Novartis, Merck	Novartis	Não	Não	Não	Não
Gustavo Luiz Gouvêa de Almeida Junior	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Gustavo Calado de Aguiar Ribeiro	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Humberto Villacorta Junior	Estudo REPORT-HF, Novartis	Novartis, Servier	Não	Não	Servier	Não	Não
Jefferson Luís Vieira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João David de Souza Neto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João Manoel Rossi Neto	Não	Novartis	Não	Não	Não	Não	Não
Jose Albuquerque de Figueiredo Neto	Novartis	Novartis	Não	Não	Novartis	Não	Não

Diretrizes

Lidia Ana Zytynsky Moura	Novartis, Servier	Servier	Não	Não	Novartis, Servier	Novartis	Não
Livia Adams Goldraich	Não	Não	Abbott	Não	Não	Não	Não
Luis Beck-da-Silva	Novartis, Servier, Amgen, Boehringer Ingelheim, Sanofi	Novartis, Servier	Novartis	Não	Não	Não	Não
Luis Eduardo Paim Rohde	Não	Novartis, Servier	Novartis	Não	Não	Não	Não
Luiz Claudio Danzmann	Servier, Novartis	Servier, AstraZeneca	Não	Não	Não	Não	Não
Manoel Fernandes Canesin	Amgen, Novartis	Novartis, EMS, Boehringer Ingelheim	Não	Não	Novartis, EMS, Boehringer Ingelheim	Novartis, SEM	Não
Marcelo Imbroinise Bittencourt	Novartis, Boehringer	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Iorio Garcia	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcelo Westerlund Montera	Não	Abbott	Não	Não	Abbott, Merck	Merck	Não
Marcely Gímenes Bonatto	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Marcus Vinícius Simões	Novartis, Boehringer Ingelheim	Novartis, Servier, EMS	Não	Não	Não	Não	Não
Maria da Consolação Vieira Moreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Miguel Morita Fernandes da Silva	Não	Amgen	Novartis	Não	Não	Não	Não
Mucio Tavares de Olivera Junior	Não	Merck, Novartis, Biolab, Roche Diagnóstica, EMS Farma, Torrent Pharma	Boehringer Ingelheim, Torrent Pharma, Roche Diagnóstica, Sanofi Pasteur	Boehringer Ingelheim, Torrent Pharma, Sanofi Pasteur	Boehringer Ingelheim, Merck	Não	Não
Nadine Oliveira Clausell	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Odilson Marcos Silvestre	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Pedro Velloso Schwartzmann	Não	Novartis, Servier, AstraZeneca	Não	Não	Não	Não	Não
Reinaldo Bulgarelli Bestetti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ricardo Mourilhe Rocha	Não	Novartis, Servier	Não	Não	Novartis, Servier	Não	Não
Ricardo Simões	Não	Novartis, Servier	Não	Não	Novartis, Servier	Não	Não
Sabrina Bernardez Pereira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Salvador Rassi	Novartis, Amgen, Servier	Novartis	Novartis, Servier	Não	Não	Novartis	Não
Sandriago Mangini	Não	Novartis	Não	Não	Não	Não	Não
Sílvia Marinho Martins Alves	Novartis	Novartis	Não	Não	Não	Não	Não
Sílvia Moreira Ayub Ferreira	Não	Novartis	Não	Não	Não	Não	Não
Victor Sarli Issa	Não	Novartis, Roche	Não	Não	Não	Novartis, Baldacci	Não
Vitor Salvatore Barzilai	Não	Abbot	Abbot	Não	Abbot	Não	Não
Wolney de Andrade Martins	Não	Não	Não	Não	Novartis, Servier, Daiichi-Sankyo	Não	Não

Sumário

Parte 1: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica	4
Introdução	4
1. Conceitos e estágios	5
1.1. Definição de insuficiência cardíaca.....	5
1.2. Classificação da insuficiência cardíaca.....	6
1.2.1. Classificação de acordo com a fração de ejeção.....	6
1.2.2. Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas.....	6
1.2.3. Classificação de acordo com a progressão da doença.....	6
1.3. Epidemiologia.....	6
2. Diagnóstico de insuficiência cardíaca	7
2.1. Considerações gerais.....	7
2.1.1. Ecocardiograma.....	8
2.1.2. Peptídeos natriuréticos.....	8
2.2. Avaliação etiológica.....	9
3. Avaliação prognóstica	9
4. Exames complementares	10
4.1. Avaliação laboratorial.....	10
4.2. Métodos de imagem não invasivos.....	10
4.2.1. Eletrocardiograma em repouso.....	10
4.2.2. Radiografia do tórax.....	11
4.2.3. Ecocardiograma.....	11
4.2.4. Ecocardiograma transesofágico.....	12
4.2.5. Ressonância magnética cardíaca.....	12
4.2.6. SPECT de perfusão miocárdica.....	12
4.2.7. PET.....	12
4.2.8. Angiotomografia coronária.....	12
4.2.9. Avaliação da viabilidade miocárdica.....	13
4.2.10. Teste de esforço cardiopulmonar.....	13
4.3. Biomarcadores.....	13
4.3.1. BNP e NT-proBNP.....	13
4.3.2. Outros biomarcadores.....	13
5. Prevenção da insuficiência cardíaca	14
5.1. Introdução.....	14
5.2. Prevenção no estágio A.....	14
5.3. Prevenção no estágio B.....	15
6. Tratamento não farmacológico da insuficiência cardíaca	15
6.1. Programas multidisciplinares de cuidados.....	15
6.2. Restrição de sódio.....	15
6.3. Restrição hídrica.....	16
6.4. Dieta e perda de peso na insuficiência cardíaca.....	16
6.4.1. Ácidos graxos poli-insaturados n-3.....	16
6.4.2. Coenzima Q10.....	16
6.4.3. Vitamina D.....	16
6.5. Tabagismo e drogas ilícitas.....	16
6.6. Uso de bebidas alcoólicas.....	16
6.7. Vacinação.....	17
6.7.1. Vacina para influenza e pneumococo.....	17
6.8. Reabilitação cardiovascular.....	17
6.9. Atividade laborativa.....	18
6.10. Atividade sexual.....	18
6.11. Planejamento familiar.....	18
7. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	18
7.1. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II.....	18
7.2. Betabloqueadores.....	19
7.3. Antagonistas dos receptores mineralocorticoides.....	20
7.4. Inibidores da neprilina e dos receptores da angiotensina (sacubitril/valsartana).....	20
7.5. Ivabradina.....	21
7.6. Digitálicos.....	21
7.7. Diuréticos de alça e tiazídicos.....	22
7.8. Nitrato e hidralazina.....	22
8. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	22
8.1. Introdução.....	22
8.2. Evidências em redução da mortalidade.....	23
8.3. Evidências em redução das internações hospitalares.....	23
8.4. Evidências em benefício dos sintomas e na capacidade de exercício.....	24
8.4.1. Manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada considerando os fenótipos mais comuns e as comorbidades.....	24
9. Terapia de ressincronização cardíaca e cardiodesfibrilador implantável	24
9.1. Terapia de ressincronização cardíaca.....	24
9.1.1. Padrão de bloqueio de condução intraventricular.....	24
9.1.2. Duração do complexo QRS.....	24
9.1.3. Bloqueio atrioventricular.....	25
9.1.4. Fibrilação atrial.....	25
9.1.5. Marca-passo convencional e/ou cardiodesfibrilador implantável.....	25
9.2. Cardiversor desfibrilador implantável.....	25
9.2.1. Cardiversor desfibrilador implantável na prevenção secundária de morte súbita.....	25
9.2.2. Cardiversor desfibrilador implantável na prevenção primária de morte súbita.....	26
10. Arritmias comuns na insuficiência cardíaca crônica	27
10.1. Fibrilação atrial.....	27
10.2. Arritmias ventriculares.....	28
11. Comorbidades na insuficiência cardíaca	28
11.1. Doença arterial coronariana.....	28
11.2. Hipertensão arterial sistêmica.....	29
11.3. Insuficiência mitral.....	30
11.4. Estenose aórtica.....	30
11.5. Dislipidemias.....	31
11.6. Obesidade e caquexia.....	31
11.7. Diabetes melito.....	31
11.8. Doenças da tireoide.....	32
11.9. Doença renal.....	32
11.10. Doença pulmonar (doença pulmonar obstrutiva crônica e asma).....	33
11.11. Deficiência de ferro e anemia.....	33
11.12. Disfunção erétil.....	33
11.13. Síndrome da apnéia do sono.....	33
11.14. Câncer.....	34
11.15. Depressão.....	35
12. Situações especiais	35
12.1. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas.....	35
12.2. Insuficiência cardíaca na gestante.....	36
12.3. Cardiomiopatia não compactada.....	37
12.4. Síndrome de Takotsubo.....	37
13. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo intermediária	37
14. Cuidados paliativos na insuficiência cardíaca crônica	38
14.1. O paciente terminal.....	40
14.1.1. Decisão de não reanimar.....	40
14.1.2. Não implantação de medidas de suporte de vida.....	40
14.1.3. Retirada de medidas de suporte de vida.....	40
14.1.4. Ortotanásia.....	40
14.1.5. Distanásia.....	40
14.1.6. Eutanásia.....	40
15. Aspectos econômicos da insuficiência cardíaca no Brasil	40
15.1. Conceitos básicos de custo-efetividade.....	40

Diretrizes

15.2. Macroeconomia da insuficiência cardíaca.....	41	4.4.1. Dispositivos percutâneos e oxigenação por membrana extracorpórea (ECLS).....	67
15.3. Estudos de custo-efetividade na insuficiência cardíaca.....	41	4.4.2. Suporte mecânico circulatório com dispositivos de prazo intermediário.....	67
15.4. Terapia farmacológica.....	41	4.5. Assistência circulatória mecânica de longa duração.....	70
15.5. Terapia não farmacológica.....	44	4.6. Transplante cardíaco.....	70
15.6. Dispositivos de ressincronização e cardiodesfibriladores.....	44		
15.7. Contextualização no Brasil.....	44	5. Situações especiais.....	71
16. O que não podemos deixar de fazer e o que não devemos fazer na insuficiência cardíaca.....	45	5.1. Edema agudo de pulmão.....	71
Parte 2: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda.....	45	5.2. Miocardite.....	73
Introdução.....	45	5.2.1. Miocardite da doença de Chagas.....	73
1. Admissão do paciente com insuficiência cardíaca aguda.....	45	5.2.1.1. Critérios diagnósticos laboratorial.....	73
1.1. Introdução e classificação.....	45	5.2.1.1.1. Parasitológico.....	73
1.2. Abordagem inicial dos pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca aguda na sala de emergência.....	47	5.2.1.1.2. Sorológico.....	73
1.3. Definição de paciente com alto risco de vida imediato.....	47	5.2.2. Aspectos clínicos e exames complementares da fase aguda da doença de Chagas.....	73
1.4. Fluxograma diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda.....	47	5.2.3. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão vetorial.....	73
1.4.1. Suspeita diagnóstica clínica de insuficiência cardíaca aguda.....	47	5.2.4. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão sanguínea.....	74
1.4.2. Modelos clínicos de desenvolvimento da insuficiência cardíaca aguda.....	51	5.2.5. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão oral.....	74
1.4.3. Pesquisa de fatores de descompensação da insuficiência cardíaca aguda.....	51	5.2.6. Tratamento etiológico da fase aguda.....	74
1.4.4. Pesquisa de comorbidades descompensadas.....	51	5.2.7. Reativação da doença de Chagas no contexto de transplante de órgãos.....	74
1.4.5. Perfil clínico-hemodinâmico.....	51	5.2.7.1. Apresentação clínica.....	74
1.4.6. Perfil de risco admissional.....	52	5.2.7.2. Diagnóstico parasitológico da reativação.....	75
2. Manejo do paciente com insuficiência cardíaca aguda descompensada.....	52	5.2.7.3. Tratamento clínico e etiológico da reativação.....	75
2.1. Fluxograma terapêutico admissional.....	52	5.2.8. Miocardite fulminante.....	76
2.1.1. Presença de situação clínica de risco imediato de vida.....	53	5.3 Sepses.....	76
2.1.2. Suporte respiratório.....	53	5.3.1. Fisiopatologia do choque séptico e disfunção miocárdica induzida pela sepsis.....	76
2.1.3. Terapêutica para correção dos distúrbios clínicos e hemodinâmicos.....	54	5.3.2. Marcadores laboratoriais.....	76
2.2. Terapêuticas admissionais e manutenção na insuficiência cardíaca aguda.....	54	5.3.3. Métodos diagnósticos na cardiomiopatia séptica.....	76
2.2.1. Diuréticos para controle da congestão.....	54	5.3.3.1. Ecocardiograma.....	76
2.2.2. Síndrome cardiorenal.....	56	5.3.3.2. Cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz).....	77
2.2.2.1. Ultrafiltração e diálise.....	56	5.3.3.3. Métodos de monitorização hemodinâmica minimamente invasivos.....	77
2.2.3. Vasodilatadores.....	56	5.3.4. Manejo da disfunção cardíaca na sepsis.....	77
2.2.4. Inotrópicos.....	56	5.3.4.1. Objetivos iniciais do tratamento.....	77
2.2.5. Desmame dos agentes endovenosos.....	57	5.3.4.2. Reposição volêmica.....	77
2.2.6. Cateter de artéria pulmonar.....	58	5.3.4.3. Diuréticos.....	77
2.3. Recomendações para medicações orais e anticoagulação na insuficiência cardíaca aguda.....	58	5.3.4.4. Reposição volêmica.....	77
2.4. Doença arterial coronariana e síndrome coronária aguda.....	59	5.3.4.5. Diuréticos.....	77
2.5. Fibrilação atrial.....	59	5.3.4.6. Betabloqueadores.....	77
2.6. Valvulopatias.....	59		
2.7. Pericardiopatias.....	59	6. O que não podemos deixar de fazer e o que não devemos fazer na insuficiência cardíaca aguda.....	77
3. Plano de alta e seguimento no período de alto risco.....	60		
3.1. Qualidade assistencial, indicadores de desempenho e boas práticas clínicas.....	60		
3.2. Planejamento de alta e transição do cuidado.....	61		
3.3. Piora pós-alta: manejo, alertas e monitoramento remoto.....	61		
3.3.1. Período vulnerável.....	61		
3.3.2. Reavaliação precoce.....	62		
3.3.3. Estratificação de risco.....	62		
3.3.4. Intervenções.....	62		
3.4. Coordenação de enfermagem (nurse navigator).....	62		
4. Estágio D da insuficiência cardíaca no cenário agudo de descompensação.....	63		
4.1. Choque cardiogênico.....	63		
4.1.1. Choque cardiogênico avançado.....	63		
4.2. Modelo assistencial do choque cardiogênico.....	63		
4.3. Manejo clínico do choque cardiogênico.....	64		
4.4. Assistência circulatória mecânica temporária.....	67		

Parte 1: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica

Introdução

A organização de uma diretriz clínica é tarefa complexa, que necessariamente deve envolver planejamento prévio, coordenação apropriada, revisão aprofundada da literatura científica, com envolvimento de múltiplos profissionais da área da saúde com notório reconhecimento. A elaboração de uma diretriz clínica de insuficiência cardíaca é ainda mais difícil, por conta da complexidade da síndrome, da amplitude das evidências científicas que permeiam o tópico e do grande impacto que as recomendações propostas têm sobre os pacientes, a comunidade médica e a sociedade como um todo.

No presente documento, o Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)

apresenta uma revisão e uma atualização detalhadas de sua Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica. Os trabalhos se iniciaram em setembro de 2017, com a definição da Comissão Coordenadora, que estabeleceu prioridades, dividiu grupos de trabalho e definiu o cronograma das atividades. Os grupos de trabalho, compostos por três a cinco participantes, deram início a intensas discussões virtuais, que culminaram com a redação de tabelas preliminares, sendo posteriormente amplamente divulgadas e revisadas pelos 34 participantes da diretriz. As discussões finais foram realizadas em reunião presencial em março de 2018, com a participação de todos os colaboradores, nas quais as principais recomendações foram votadas individualmente. As decisões quanto à classe das recomendações foram definidas por maioria plena (concordância de mais de 75% dos participantes).

As definições de Classes de Recomendação e Nível de Evidência respeitam as normas preconizadas pela SBC para elaboração de diretrizes e são assim descritas:

Classes de Recomendação	
Classe I	Condições para as quais há evidências conclusivas ou, em sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz
Classe II	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento
Classe IIA	Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova
Classe IIB	Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor
Classe III	Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial

Níveis de Evidência	
Nível A	Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados
Nível B	Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais)
Nível C	Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

As recomendações terapêuticas propostas no presente documento se embasam nas evidências científicas mais atuais, considerando não apenas aspectos de eficácia clínica demonstrados em grandes ensaios clínicos, mas também contextualizando seus achados para o cenário de saúde brasileiro e incorporando aspectos econômicos definidos em estudos de custo-efetividade. Buscamos sumarizar as principais recomendações em fluxogramas e algoritmos de fácil entendimento e grande aplicabilidade clínica, propondo abordagens para o diagnóstico e o tratamento

da síndrome em formato moderno, atualizado e didático. No última seção da diretriz, o que não podemos deixar de fazer e o que não devemos fazer no diagnóstico, prevenção e tratamento da síndrome foram sumarizados em apenas três tabelas. Em especial, destacamos seis intervenções que foram consideradas de alta prioridade, por apresentarem relações de custo-efetividade altamente favoráveis.

Sobretudo, esperamos que a publicação deste documento possa auxiliar na redução das elevadas taxas de mortalidade que ainda estão associadas com a insuficiência cardíaca no Brasil, além de minimizar o cruel impacto que a síndrome causa na qualidade de vida de nossos pacientes. Acreditamos que esta diretriz apresenta, de forma hierarquizada, a linha mestra que deve nortear a prática clínica em diferentes níveis de atenção à saúde, permitindo reconhecimento precoce de pacientes em risco, diagnóstico apropriado e implementação de tratamento de forma escalonada, eficaz e coerente com nossa realidade.

Luis E. Rohde

Ex-Presidente do DEIC (2016-2017)

Edimar A. Bocchi

Ex-Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica do DEIC

Salvador Rassi

Presidente do DEIC (2018-2019)

1. Conceitos e estágios

1.1. Definição de insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Tal síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço.¹

O termo “insuficiência cardíaca crônica” reflete a natureza progressiva e persistente da doença, enquanto o termo “insuficiência cardíaca aguda” fica reservado para alterações rápidas ou graduais de sinais e sintomas resultando em necessidade de terapia urgente. Embora a maioria das doenças que levam à IC caracterizem-se pela presença de baixo débito cardíaco (muitas vezes compensado) no repouso ou no esforço (IC de baixo débito), algumas situações clínicas de alto débito também podem levar a IC, como tireotoxicose, anemia, fístulas arteriovenosas e beribéri (IC de alto débito).

Implícito na definição de IC está o conceito de que a ela possa ser causada por anormalidade na função sistólica, produzindo redução do volume sistólico (IC sistólica) ou anormalidade na função diastólica, levando a defeito no enchimento ventricular (IC diastólica), que também determina sintomas típicos de IC. No entanto, é importante

Diretrizes

salientar que, em muitos pacientes, coexistem as disfunções sistólica e a diastólica. Assim, convencionou-se definir os pacientes com IC de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

1.2. Classificação da insuficiência cardíaca

A IC pode ser determinada de acordo com a fração de ejeção (preservada, intermediária e reduzida), a gravidade dos sintomas (classificação funcional da *New York Heart Association* – NYHA) e o tempo e progressão da doença (diferentes estágios).

1.2.1. Classificação de acordo com a fração de ejeção

A principal terminologia usada historicamente para definir IC baseia-se na FEVE e compreende pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$), denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), e aqueles com FEVE reduzida ($< 40\%$), denominados IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). Por outro lado, pacientes com fração de ejeção entre 40 e 49% sempre foram considerados como “zona cinzenta da fração de ejeção” e não recebiam denominação específica. No entanto, mais recentemente, passaram a ser definidos como IC de fração de ejeção intermediária (*mid-range* ou ICFEi) (Quadro 1.1).² A diferenciação dos pacientes de acordo com a FEVE tem particular importância, uma vez que eles diferem em relação às suas principais etiologias, às comorbidades associadas e, principalmente, à resposta à terapêutica. A maioria dos estudos clínicos diferenciam sua população de acordo com a FEVE e, até o momento, somente pacientes com ICFER têm demonstrado de fato redução consistente da morbimortalidade com o tratamento farmacológico instituído (vide item 7 de IC Crônica). Tanto o diagnóstico quanto o tratamento de pacientes com ICFEP são desafiantes e merecem atenção especial (vide itens 2 e 8 de IC Crônica).³ Pacientes com ICFEi podem representar diferentes fenótipos, incluindo pacientes em transição da ICFEP para ICFER, ou vice-versa, quando ocorre recuperação da fração de ejeção após tratamento adequado da ICFER. Estes pacientes podem ser classificados como ICFEi ou até ICFEP, quando há recuperação total da fração de ejeção, porém devem ser avaliados com cuidado, uma vez que mantêm risco adicional de eventos clínicos adversos.⁴

1.2.2. Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas

A classificação funcional de acordo com a NYHA continua sendo a classificação usada para descrever e classificar a gravidade dos sintomas.⁵ Esta classificação se baseia no grau

de tolerância ao exercício e varia desde a ausência de sintomas até a presença de sintomas mesmo em repouso (Quadro 1.2). Ela permite avaliar o paciente clinicamente, auxilia no manejo terapêutico e tem relação com o prognóstico.⁶ Pacientes em classe funcional da NYHA III a IV apresentam condições clínicas progressivamente piores, internações hospitalares mais frequentes e maior risco de mortalidade. Por outro lado, embora pacientes em NYHA II apresentem sintomas mais estáveis e internações menos frequentes, o processo da doença nem sempre é estável, e estes pacientes podem apresentar morte súbita sem piora dos sintomas.⁷ Tal risco pode ser reduzido pela otimização terapêutica, de modo que o tratamento clínico deve ser otimizado da mesma forma que em pacientes com sintomas mais graves.

1.2.3. Classificação de acordo com a progressão da doença

Enquanto a classificação segundo a NYHA valoriza a capacidade para o exercício e a gravidade dos sintomas da doença, a classificação por estágios da IC proposta pela *American College of Cardiology/American Heart Association ACC/AHA*⁸ enfatiza o desenvolvimento e a progressão da doença (Quadro 1.3). Esta classificação inclui desde o paciente com risco de desenvolver IC, cuja abordagem deve ser feita no sentido de prevenir seu desenvolvimento (vide item 5 de IC Crônica), quanto o paciente em estágio avançado da doença, que requer terapias específicas, como transplante cardíaco e/ou dispositivos de assistência ventricular. Pacientes com IC em estágio C (doença estrutural com sintomas de IC) são o principal foco desta diretriz, e a abordagem terapêutica deste estágio encontra-se nos itens 7 e 9 de IC Crônica.

1.3. Epidemiologia

A despeito de avanços na terapêutica da IC, a síndrome mantém-se como patologia grave, afetando, no mundo, mais de 23 milhões de pessoas.⁹ A sobrevivência após 5 anos de diagnóstico pode ser de apenas 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária (aproximadamente de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos).¹⁰ Dados recentes distinguem a mortalidade tardia (1 ano) entre portadores de IC crônica, de acordo com a classificação por fração de ejeção, atingindo maior taxa para portadores da ICFER (8,8%), seguida da ICFEi (7,6%) e da ICFEP (6,3%). De acordo com publicações internacionais, o perfil clínico da IC crônica envolve indivíduos idosos portadores de etiologias diversas, sendo a isquêmica a mais prevalente, com alta frequência de comorbidades associadas.^{11,12}

Quadro 1.1 – Definição de insuficiência cardíaca, de acordo com a fração de ejeção de ventrículo esquerdo

Tipo	ICFER	ICFEi	ICFEP
Função ventricular	FEVE < 40%	FEVE 40 – 49%	FEVE $\geq 50\%$
Biomarcadores	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*	BNP e NT-proBNP elevados*
Ecodopplercardiograma	Alteração estrutural e disfunção sistólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica	Alteração estrutural e/ou disfunção diastólica

* BNP > 35-50 pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEi: insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.

Quadro 1.2 – Classificação funcional, segundo a New York Heart Association

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

Fonte: Adaptado de "The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th Ed. Boston: Little, Brown, 1994".

Quadro 1.3 – Estágios da insuficiência cardíaca (IC), segundo American College of Cardiology/American Heart Association

Estágio	Descrição	Abordagens possíveis
A	Risco de desenvolver IC. Sem doença estrutural ou sintomas de IC	Controle de fatores de risco para IC: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, etilismo, diabetes e obesidade. Monitorar cardiotoxicidade
B	Doença estrutural cardíaca presente. Sem sintomas de IC	Considerar IECA, betabloqueador e antagonistas mineralocorticoides
C	Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC	Tratamento clínico otimizado* Medidas adicionais * Considerar TRC, CDI e tratamento cirúrgico Considerar manejo por equipe multidisciplinar
D	IC refratária ao tratamento clínico. Requer intervenção especializada	Todas medidas acima Considerar transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular

* Ver figura 7.1 de IC Crônica para tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. CDI: cardiodesfibrilador implantável; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; TRC: terapia de ressincronização cardíaca. Fonte: Adaptado de "Hunt SA et al.,⁸ 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines. J Am Coll Cardiol. 2009;53:e1–90".

Na América Latina, com suas peculiaridades sociais, econômicas e culturais, um perfil clínico distinto é encontrado.¹³ Baixo investimento na saúde, inadequado acesso ao atendimento e acompanhamento insuficiente nos serviços em nível primário ou terciário são potenciais fatores de risco, e, conseqüentemente, inúmeros processos fisiopatológicos favorecem o desenvolvimento da IC. Em nosso país, dados do registro BREATHE (Brazilian Registry of Acute Heart Failure)¹³ mostraram como principal causa de re-hospitalizações a má aderência à terapêutica básica para IC, além de elevada taxa de mortalidade intra-hospitalar, posicionando o Brasil como uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental. Nosso país ainda apresenta controle inadequado de hipertensão arterial e diabetes, e a persistência de doenças negligenciadas está entre causas frequentes da IC. A doença reumática e a doença de chagas (DC),¹⁴ embora menos relevantes do que no passado, continuam presentes, gerando quadros graves. Esta última esteve relacionada ao atendimento ambulatorial de até 21% de portadores de IC.¹³ Em subanálise envolvendo dados de dois ensaios clínicos multicêntricos, a cardiopatia chagásica causou IC em pacientes mais jovens, com pior qualidade e anos de vida, quando comparada a outras etiologias.¹⁴ Estudo transversal em programa de Atenção Primária corroborou a alta prevalência de pacientes com risco para IC e também com disfunção ventricular assintomática, confirmando a necessidade de intervenção precoce e adequada no serviço básico de saúde.^{15,16} Faz-se necessário, deste modo, um maior conhecimento e uma

melhor compreensão sobre a IC crônica, para que não só as desigualdades no acesso aos serviços de saúde, tão evidentes entre os pacientes portadores desta doença, sejam minimizadas, mas também seja possível aliviar causas removíveis de IC na população brasileira.

2. Diagnóstico de insuficiência cardíaca

2.1. Considerações gerais

A IC é uma síndrome complexa, com alteração da função cardíaca, o que resulta em sintomas e sinais de baixo débito cardíaco e/ou congestão pulmonar ou sistêmica, em repouso ou aos esforços. Uma história clínica e um exame físico detalhados devem ser feitos em todos os pacientes em busca dos principais sinais e sintomas de IC (Quadro 2.1). No entanto, em pacientes crônicos, a detecção de sinais clínicos de congestão pode estar esmaecida ou ausente, por processos adaptativos e pela grande adaptação do sistema linfático em lidar com congestão.¹⁷ Assim, os sinais clínicos de congestão podem ser pouco sensíveis e também pouco específicos.¹⁸ Sobressaem-se, no entanto, sinais como terceira bulha e sintoma como ortopneia como mais específicos para o diagnóstico de IC.¹⁹ Alguns escores clínicos de congestão têm sido utilizados e, embora predominem em ambiente acadêmico, podem ter utilidade como forma de objetivar critérios clínicos de congestão.^{20,21}

Quadro 2.1 – Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca

Sintomas típicos	Sinais mais específicos
Falta de ar/dispnéia	Pressão venosa jugular elevada
Ortopnéia	Refluxo hepatojugular
Dispneia paroxística noturna	Terceira bulha cardíaca
Fadiga/cansaço	Impulso apical desviado para esquerda
Intolerância ao exercício	
Sintomas menos típicos	Sinais menos específicos
Tosse noturna	Crepitações pulmonares
Ganho de peso	Taquicardia
Dor abdominal	Hepatomegalia e ascite
Perda de apetite e perda de peso	Extremidades frias
Noctúria e oligúria	Edema periférico

2.1.1. Ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico é exame de imagem de escolha para o diagnóstico e o seguimento de pacientes com suspeita de IC. Permite a avaliação da função ventricular sistólica esquerda e direita, da função diastólica, das espessuras parietais, do tamanho das cavidades, da função valvar, da estimativa hemodinâmica não invasiva e das doenças do pericárdio. A ventriculografia radioisotópica pode ser útil em pacientes nos quais a janela ecocardiográfica não é adequada, embora ela tenha perdido grande espaço na prática clínica contemporânea. Outros exames de imagem, como a ressonância magnética e tomografia computadorizada, podem ser usados quando os não invasivos forem inconclusivos, ou para o diagnóstico de miocardiopatias específicas.

Recomendação	Classe	Nível de Evidência
Ecocardiografia na avaliação inicial de todos os pacientes com suspeita de IC para avaliar estrutura e função cardíaca, para planejar tratamento e para estratificação prognóstica	I	C

2.1.2. Peptídeos natriuréticos

Dentre os diversos biomarcadores estudados em IC, destacam-se os peptídeos natriuréticos BNP e NT-proBNP, cujo papel no diagnóstico de IC está bem estabelecido, tanto no cenário da sala de emergência^{22,23} quanto em pacientes com IC crônica ambulatoriais.²⁴⁻²⁷ Apesar das evidências claramente favoráveis em relação ao BNP e ao NT-proBNP para o diagnóstico de IC, algumas limitações ao seu uso na prática clínica devem ser destacadas, pois estes peptídeos podem elevar-se na presença de anemia,²⁸ insuficiência renal crônica (IRC),^{29,30} e idade avançada,³¹ e apresentar níveis mais baixos na presença de obesidade.³² Os peptídeos natriuréticos têm demonstrado ainda papel prognóstico em pacientes com IC.³³⁻³⁵

Embora não seja possível dispensar os exames de imagem para a confirmação diagnóstica em pacientes que apresentem sinais e sintomas sugestivos de IC, o uso dos peptídeos

natriuréticos auxilia de forma considerável na definição do diagnóstico de IC, contribuindo principalmente para excluir o diagnóstico quando este é incerto.³⁶ Os pontos de corte que excluem o diagnóstico de IC variam de acordo com a forma de apresentação da doença, aguda ou crônica e podem ser encontrados na tabela 2.1. Existe incerteza sobre o ponto de corte ideal para definição diagnóstica em pacientes ambulatoriais para valores de BNP. O uso de valor de 50 pg/mL, como sugerido por especialistas canadenses,³⁷ é embasado no ensaio clínico de estratégia de rastreamento STOP-HF (*St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure*)³⁸ e implica em especificidade maior, limitando o número de diagnósticos falso-positivos. O uso de ponto de corte de BNP acima de 35 pg/mL, como sugerido por especialistas europeus,² acarreta em sensibilidade maior, reduzindo falso-negativos, mas implica em investigação adicional em muitos pacientes que não terão IC. A figura 2.1 ilustra algoritmo diagnóstico para pacientes com suspeita de IC

Em pacientes com ICfEp, os peptídeos natriuréticos também têm papel importante. Embora se postule que sua dosagem seja incluída como critério diagnóstico de ICfEp² (sinais e sintomas de IC; níveis elevados de peptídeos natriuréticos; e sinais ecocardiográficos que sugiram alteração estrutural e/ou disfunção diastólica), tais valores podem sofrer influência de comorbidades muito frequentes na população com ICfEp (anemia, idade avançada e insuficiência renal). Seu papel é ainda mais marcante como biomarcador prognóstico, uma vez que níveis elevados estão associados a pior mortalidade ou hospitalização por IC nesta população.^{39,40}

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Dosagem de peptídeos natriuréticos quando há dúvida no diagnóstico da IC	I	A	24,26,27,41
Dosagem de peptídeos natriuréticos para estratificação prognóstica na IC	I	A	33-35

Tabela 2.1 – Pontos de corte para diagnóstico de insuficiência cardíaca (IC)

Biomarcador	IC improvável (pg/mL)	IC possível (pg/mL)	IC muito provável (pg/mL)
Pacientes na emergência			
BNP	< 100	100 - 400	> 400
NT-proBNP			
< 50 anos	< 300	300 - 450	> 450
50-75 anos	< 300	300 - 900	> 900
> 75 anos	< 300	300 - 1800	> 1800
Pacientes ambulatoriais			
BNP	< 35-50		
NT-proBNP	< 125		

BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B.

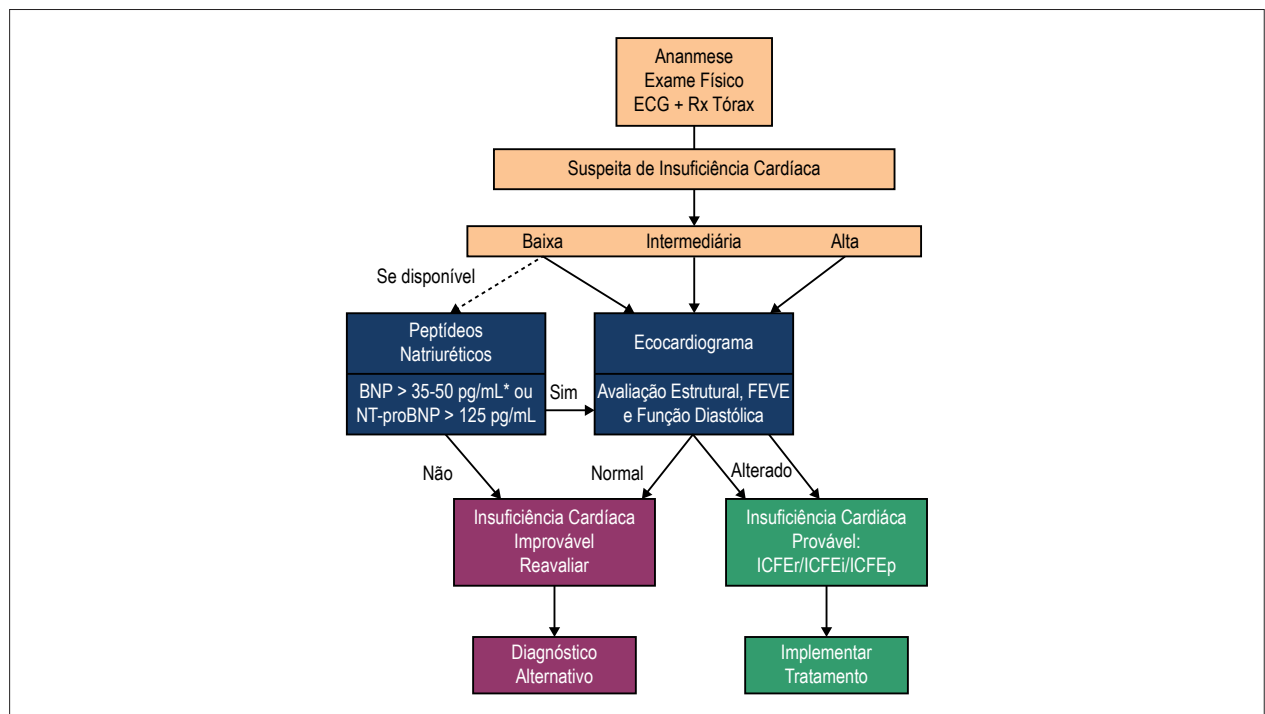


Figura 2.1 – Algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de insuficiência cardíaca. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR) < 40%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi): 40 a 50%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) > 50%. Ver texto para definição de ponto de corte. ECG: eletrocardiograma; Rx: raio X; BNP: peptídeo natriurético do tipo B; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

2.2. Avaliação etiológica

A etiologia da IC difere de acordo com as diferentes regiões ao redor do mundo, e buscar a causa para o desenvolvimento da IC tem particular importância, uma vez que o prognóstico também difere entre elas, podendo orientar tratamento específico. Diferentes classificações foram propostas ao longo das últimas décadas para classificar as causas de IC, porém todas são complexas para serem aplicadas na prática clínica.⁴²⁻⁴⁴ A figura 2.2 ilustra, de forma simplificada, as principais causas de IC.

3. Avaliação prognóstica

Pacientes com o diagnóstico de IC carregam pior prognóstico em relação à população em geral. No que tange aos subtipos de IC, não parece haver grande diferença em relação à mortalidade global quando estratificados por fração de ejeção preservada, intermediária ou reduzida.^{45,46}

A classificação da IC em estágios (A, B, C e D) estabelece um contínuo de gravidade.⁴⁷ No entanto, o estágio C apresenta ampla gama de apresentações, envolvendo diferentes classes funcionais da NYHA. Esta classificação,

Diretrizes

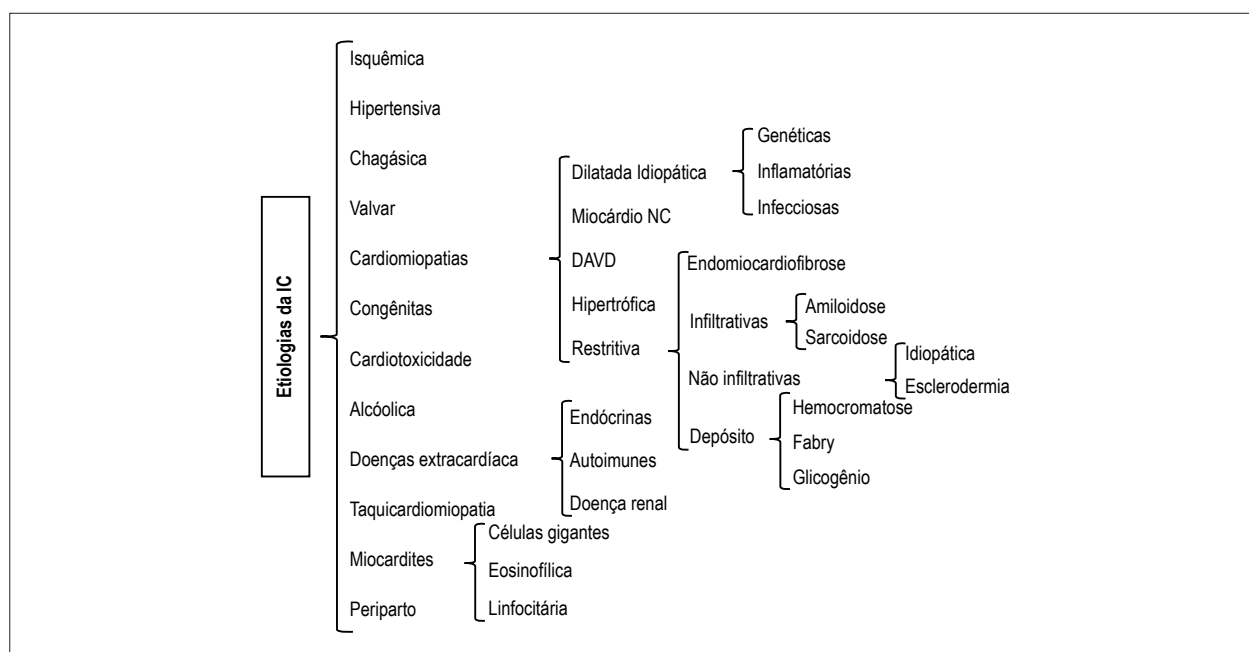


Figura 2.2 – Principais etiologias da insuficiência cardíaca. DAVD: displasia arritmogênica do ventrículo direito; NC: não compactado.

por sua vez, apesar de também agregar valor prognóstico, depende de interpretação subjetiva.^{48,49}

No momento da avaliação do paciente, um raciocínio individualizado, envolvendo fatores prognósticos, é fundamental. Tal raciocínio deve ir além da estimativa de classe funcional, incluindo dados de história, etiologia, exame físico, exames complementares, avaliação hemodinâmica e tolerância às medicações com impacto em mortalidade.⁵⁰ Dentre os preditores de prognóstico reservados apresentados na figura 3.1, um aspecto que tem sido bastante valorizado, mais recentemente, é a presença de fragilidade⁵¹ e sarcopenia.⁵²

Não é incomum que pacientes em classe funcional II (NYHA) se encontrem autolimitados, ou seja, tenham tal classe funcional subestimada, por não se submeterem a esforços no dia a dia. A avaliação do desempenho físico, por meio do Teste da Caminhada de 6 Minutos ou do teste cardiopulmonar, estabelece de forma mais objetiva a real situação funcional nestes cenários. A correta avaliação prognóstica implica na seleção adequada de terapias adicionais por meio do encaminhamento a centros especializados em IC, bem como a indicação de estratégias mais avançadas de tratamento.^{49,53,54}

Também visando minimizar a subjetividade da avaliação prognóstica do paciente com IC, inúmeros escores de risco foram desenvolvidos. O *Heart Failure Survival Score* (HFSS)⁵⁵ e o *Seattle Heart Failure Model* (SHFM)⁵⁶ são os mais aplicados na prática clínica, mas parecem subestimar o risco do paciente,⁵⁷ especialmente naqueles hospitalizados por IC descompensada. Recentemente, outros escores têm sido estudados, incluindo o *Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index* (MECKI)⁵⁸ e o *Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure* (MAGGIC).⁵⁹ Importante destacar que estes escores não foram adequadamente validados em nossa população, que apresenta características peculiares, como DC, sabidamente de pior prognóstico.^{60,61}

4. Exames complementares

4.1. Avaliação laboratorial

Na abordagem inicial dos pacientes com sinais e sintomas sugestivos de IC crônica ambulatorial, recomenda-se a realização de diversos exames laboratoriais complementares, não só para avaliar a presença e a gravidade de lesão de outros órgãos-alvo e detectar comorbidades,⁶² como também para verificar fatores agravantes do quadro clínico. A realização de exames seriados pode ser necessária para monitoração de variáveis de segurança, durante o tratamento da IC, incluindo função renal e eletrólitos.

4.2. Métodos de imagem não invasivos

Exames complementares gráficos e de imagem desempenham papel relevante para confirmação das alterações estruturais e funcionais cardíacas. Eles auxiliam no diagnóstico desta condição, além de avaliar a gravidade e a forma da cardiopatia, o que permite definir etiologia da IC e estratificar o prognóstico.

4.2.1. Eletrocardiograma em repouso

A realização de eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações é recomendada na avaliação inicial de todos os pacientes com IC, para avaliar sinais de cardiopatia estrutural como hipertrofia ventricular esquerda, isquemia miocárdica, áreas de fibrose, distúrbios da condução atrioventricular, bradicardia ou taquiarritmias, que podem demandar cuidados e tratamentos específicos. Vários destes aspectos são marcadores prognósticos em muitas cardiopatias, como na chagásica crônica.^{63,64} A detecção de bloqueio de ramo esquerdo (BRE), com alargamento pronunciado da duração do complexo QRS, auxilia na indicação da terapia de ressincronização cardíaca (TRC).⁶⁵

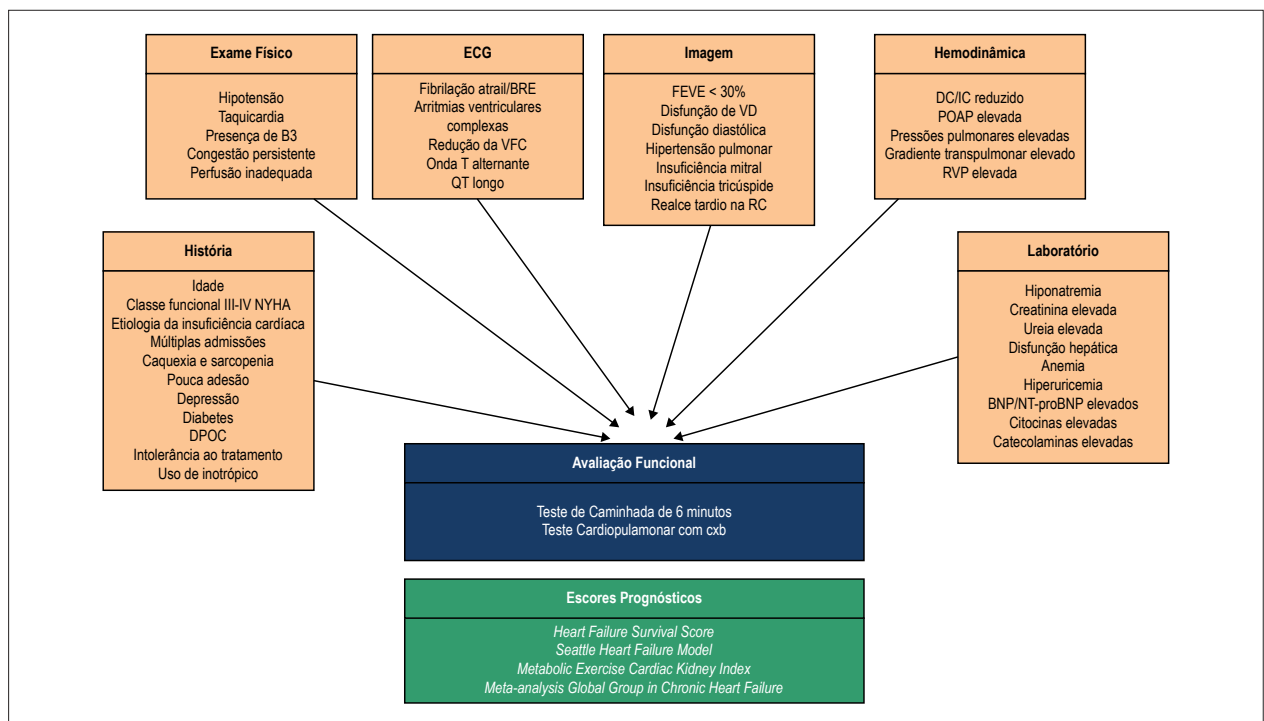


Figura 3.1 – Marcadores prognósticos na insuficiência cardíaca. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; DC: débito cardíaco; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; IC: índice cardíaco; NT-proBNP: fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B; NYHA: New York Heart Association; POAP: pressão de oclusão artéria pulmonar; RC: realce tardio; RVP: resistência vascular pulmonar; VD: ventrículo direito; VFC: variabilidade da frequência cardíaca.

4.2.2. Radiografia do tórax

A radiografia simples do tórax, por sua simplicidade, rapidez de obtenção e ampla disponibilidade, é recomendada na avaliação inicial dos pacientes com sinais e sintomas de IC, para avaliação de cardiomegalia e congestão pulmonar. Porém, vale ressaltar que a sensibilidade do método é bastante limitada e, ainda, que a disfunção sistólica cardíaca significativa pode ocorrer sem cardiomegalia na radiografia de tórax.⁶⁶ O método tem maior valor no contexto da IC aguda, em que as alterações de congestão pulmonar são mais intensas. A radiografia de tórax também é útil por sua capacidade de identificar causas pulmonares de dispneia, como doença pulmonar intersticial, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), neoplasia pulmonar e pneumonia.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referência
Realização de hemograma, eletrólitos séricos, função renal, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, função tireoidiana e função hepática	I	C	-
Monitoração laboratorial seriada de função renal e eletrólitos ao longo do tratamento da IC	I	C	-
ECG de 12 derivações em repouso	I	C	-
Radiografia simples do tórax	I	C	-
Avaliação da cinética de ferro (ferritina, ferro sérico e saturação da transferrina)	IIA	B	1

4.2.3. Ecocardiograma

O Ecocardiograma Transtorácico Bidimensional com análise dos fluxos pelo método doppler (Eco-2D-Doppler) é o teste diagnóstico por imagem preferencial para avaliação inicial dos pacientes com suspeita de IC, não só por sua ampla disponibilidade, como também por prescindir do uso de radiação ionizante. Como método amplamente abrangente, o ecocardiograma pode identificar acuradamente a presença de alterações estruturais cardíacas, incluindo anormalidade do miocárdio, das válvulas cardíacas e do pericárdio, além de avaliar aspectos hemodinâmicos.⁶⁷

O ecocardiograma permite a avaliação simultânea de múltiplas variáveis relevantes, do ponto de vista clínico, úteis para a compreensão das manifestações clínicas, auxiliando no planejamento terapêutico e na estratificação prognóstica dos pacientes com IC.⁶⁸ A avaliação deve incluir análise da FEVE (idealmente pelo método de Simpson), dimensões das cavidades cardíacas, espessura das paredes ventriculares, geometria das cavidades ventriculares, mobilidade parietal segmentar ventricular, anormalidades anatômicas ou funcionais das válvulas, avaliação do pericárdio, estimativa da pressão sistólica na artéria pulmonar, função sistólica do ventrículo direito e análise da função diastólica e estimativa das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE).⁶⁹ A avaliação tridimensional apresenta melhor acurácia na quantificação dos volumes ventriculares e FEVE, porém, pela pouca disponibilidade, o método de eleição permanece o Simpson.⁷⁰

Tendo-se em vista que volemia é o principal determinante para a presença de sinais e sintomas relacionados à IC,

Diretrizes

a possibilidade de se obterem estimativas das pressões intracavitárias pelo ecocardiograma torna este método valioso na avaliação dos pacientes com suspeita de IC.⁷¹⁻⁷⁴

Não se recomenda a realização de ecocardiograma de forma rotineira nos pacientes com IC, mas sugere-se sua repetição naqueles pacientes que exibem mudança significativa de seu estado clínico, com descompensação da IC ou perante progressão de sintomas. Também deve ser considerada a realização de novo ecocardiograma 3 a 6 meses após o tratamento com medicações que modificam o prognóstico, para avaliação do remodelamento reverso e estratificação do prognóstico. Esta reavaliação tem potencial impacto na implementação de estratégias de tratamento adicionais, como TRC e implante de cardiodesfibriladores naqueles pacientes com FEVE $\leq 35\%$.

Existem inúmeros estudos mostrando que a avaliação da deformação miocárdica pela técnica de *speckle tracking* adiciona informações ao cenário clínico, constituindo um marcador precoce de disfunção ventricular, antes mesmo da alteração da fração de ejeção. A estimativa do *Global Longitudinal Strain* vem sendo testada para a detecção subclínica da toxicidade cardíaca secundária à quimioterapia.⁷⁵ Tendo em vista um grande número de *softwares* e modalidades diferentes de execução, além da tecnologia necessária, a avaliação de deformação miocárdica não está indicada na avaliação de rotina nos pacientes com IC.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência
Ecocardiograma na avaliação inicial de todos os pacientes	I	C
Repetição de ecocardiograma nos pacientes exibindo mudança significativa de seu estado clínico	I	C
Ecocardiograma após otimização do tratamento, para avaliar remodelamento reverso e reestratificação do prognóstico	IIA	C
Repetição sistemática do ecocardiograma	III	C

4.2.4. Ecocardiograma transesofágico

Não é recomendado para avaliação rotineira dos pacientes com IC. Este método pode ser aplicado em contextos específicos, como nas doenças valvares que demandem melhor detalhamento anatômico ou funcional, suspeita de dissecação aórtica, investigação adicional em pacientes com endocardite infecciosa, cardiopatias congênicas complexas e investigação de trombo auricular em pacientes com fibrilação atrial (FA) candidatos à cardioversão elétrica.

4.2.5. Ressonância magnética cardíaca

Fornece avaliação altamente acurada das estruturas e da função cardíaca, sendo considerada atualmente o método padrão-ouro para medidas dos volumes, da massa miocárdica e da fração de ejeção de ambas as cavidades ventriculares.⁷⁶

A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode ser empregada como método alternativo para as avaliações estrutural e funcional, naqueles pacientes em que o

ecocardiograma convencional se mostre inadequado pela pobre janela acústica. Pode ser empregada para a caracterização anatômica diagnóstica em pacientes com IC e cardiopatia congênita complexa.⁷⁷

Adicionalmente, as imagens de realce tardio de contraste paramagnético na RMC podem fornecer informações sobre perfusão miocárdica, presença e extensão de fibrose miocárdica, e, portanto, extensão de viabilidade miocárdica, que podem contribuir para o diagnóstico da etiologia isquêmica da IC em pacientes com fenótipo de miocardiopatia dilatada. Além disso, com elas, é possível avaliar o prognóstico e guiar os procedimentos de revascularização em pacientes com anatomia coronária adequada.⁷⁸

A RMC ainda pode ser empregada para caracterização tissular miocárdica, contribuindo para o diagnóstico de pacientes com suspeita clínica de doenças infiltrativas, como a amiloidose e a sarcoidose, doenças de depósito, como a doença de Fabry e a hemocromatose.⁷⁹ Adicionalmente, a caracterização com alta resolução espacial da anatomia miocárdica obtida pela RMC pode contribuir para o diagnóstico da cardiomiopatia do miocárdio não compactado,⁸⁰ bem como das áreas de fibrose e aneurismas típicos da cardiomiopatia chagásica crônica.⁸¹

A RMC apresenta limitações que precisam ser consideradas no momento de sua indicação, como claustrofobia, presença de próteses e implantes metálicos ferrimagnéticos, e disfunção renal com *clearance* de creatinina $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, uma vez que existe risco nessa população de desencadeamento de fibrose sistêmica nefrogênica.⁸² O custo e o número de aparelhos disponíveis para a população continuam sendo limitantes ao uso mais amplo da técnica.

4.2.6. SPECT de perfusão miocárdica

A cintilografia miocárdica de perfusão, pela técnica tomográfica (tomografia computadorizada por emissão de fóton único – SPECT), deve ser considerada para a avaliação funcional não invasiva da perfusão miocárdica naqueles pacientes já sabidamente portadores de doença arterial coronária (DAC) sem angina ou naqueles suspeitos de DAC, para avaliar a presença de isquemia e viabilidade miocárdicas.^{83,84} Pacientes com IC, com fatores de risco para DAC exibindo angina, devem ser manejados preferencialmente com realização de angiografia invasiva. Vale ressaltar que esta investigação deve ser realizada em pacientes em que as informações de isquemia e/ou viabilidade venham produzir impacto na conduta terapêutica.^{85,86}

4.2.7. PET

As imagens miocárdicas de tomografia por emissão de pósitrons com ¹⁸F-FDG (FDG-PET) podem ser empregadas para a avaliação do metabolismo energético miocárdico e indicar a presença de viabilidade miocárdica.⁸⁷ As maiores limitações deste método nuclear são a reduzida disponibilidade, o alto custo e o uso de radiação ionizante.⁸⁸

4.2.8. Angiotomografia coronária

A angiotomografia pode ser considerada método de imagem para a avaliação não invasiva da presença de DAC nos pacientes

com IC que tenham probabilidade baixa a intermediária da presença de DAC, ou que apresentem resultados inconclusivos em outros testes de imagem para avaliação de isquemia. Este método deve ser indicado após se considerar seu risco para pacientes específicos, principalmente relacionados à função renal e ao risco de toxicidade, devido ao contraste radiológico, além da necessidade de bradicardia nesses pacientes para a obtenção de imagens diagnósticas de boa qualidade.⁸⁹

4.2.9. Avaliação da viabilidade miocárdica

Vários estudos clínicos demonstraram que a detecção de isquemia e a viabilidade miocárdica, por métodos de imagem não invasivos, é fator importante para indicar-se a revascularização miocárdica em pacientes com disfunção ventricular e coronariopatia obstrutiva grave, desde que exibam anatomia coronária passível de revascularização.⁹⁰⁻⁹⁴

Recentemente, os resultados do estudo STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) lançaram dúvidas a respeito do papel da investigação da viabilidade miocárdica para a escolha da terapia conservadora ou de revascularização nestes pacientes.⁹⁵ É importante considerar que o estudo STICH não foi especificamente desenhado para este objetivo, e os resultados gerais sugeriram benefício da estratégia de revascularização. Assim, ainda é razoável indicar a investigação da presença de viabilidade miocárdica com métodos de imagem não invasivos em pacientes com IC e DAC conhecidas, elegíveis para revascularização miocárdica.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referência
RMC como método alternativo para avaliação estrutural e funcional cardíaca, quando o ecocardiograma se mostra inadequado	I	C	-
RMC com imagens de realce tardio para avaliação da etiologia isquêmica quando outros métodos não invasivos não forem conclusivos	IIA	C	-
RMC na avaliação etiológica das miocardiopatias	IIA	C	-
Angiotomografia de coronárias para avaliação etiológica em pacientes com probabilidade baixa à intermediária de DAC, ou que apresentem resultados inconclusivos em outros testes de imagem para avaliação de isquemia	IIA	C	-
Avaliação de isquemia e/ou viabilidade, com métodos de imagem não invasivos, em pacientes com DAC conhecidas, passíveis de revascularização miocárdica	IIB	B	35

4.2.10. Teste de esforço cardiopulmonar

O teste de esforço cardiopulmonar, ou ergoespirometria, permite a avaliação objetiva e quantitativa da capacidade funcional, pela medida do consumo de volume de oxigênio no pico do esforço (VO₂ pico), além de avaliar outras variáveis

prognósticas, como a relação entre ventilação e produção do volume de dióxido de carbono (VE/VCO₂) e ventilação oscilatória durante o esforço.^{54,96} Esse método de avaliação funcional é recomendado nos pacientes com IC avançada, como critério de avaliação prognóstica na triagem de pacientes candidatos à transplante cardíaco.⁹⁷ Adicionalmente, este teste deve ser considerado em pacientes com IC, estáveis, em que a avaliação mais acurada da capacidade funcional é necessária para definição de estratégia terapêutica, ou naqueles em que a dispneia ou a intolerância aos esforços necessita de melhor investigação (relacionados a fatores pulmonares ou da musculatura esquelética).⁹⁸

4.3. Biomarcadores

4.3.1. BNP e NT-proBNP

A dosagem de peptídeos natriuréticos BNP ou NT-proBNP pode ser útil em casos de dúvidas diagnósticas em pacientes com queixa de dispneia, podendo servir como exame de triagem na atenção primária.^{22,23} Valores de BNP < 35 pg/mL ou NT-proBNP < 125 pg/mL praticamente excluem o diagnóstico de IC. Valores acima destes cortes necessitam de avaliação clínica e complementar com ecocardiografia para confirmar o diagnóstico, caso haja dúvidas pela avaliação clínica isolada.

Além do valor no diagnóstico da IC, os peptídeos natriuréticos apresentam importante valor prognóstico, agregando informação ao exame clínico e a exames de rotina.^{33,34} Após o ajuste medicamentoso, espera-se redução dos valores dos peptídeos natriuréticos em resposta ao tratamento. A ausência desta redução ou o aumento dos valores indicam mau prognóstico.^{99,100} Este monitoramento pode ser útil, quando há dúvidas na resposta ao tratamento baseada nos parâmetros clínicos. Em pacientes em uso de sacubitril/valsartana, a monitoração deve ser feita por meio do NT-proBNP, uma vez que o sacubitril inibe a degradação do BNP, aumentando seus valores.¹⁰¹ A utilização de peptídeos natriuréticos para guiar o tratamento por um alvo a ser atingido não está indicada. O estudo com maior número de pacientes já realizado com este fim não demonstrou benefícios.¹⁰⁰

4.3.2. Outros biomarcadores

Outros biomarcadores não utilizados de rotina podem ser úteis na avaliação de pacientes com IC. A dosagem de marcadores de injúria miocárdica, como troponinas T e I (incluindo as de alta sensibilidade), e de marcadores de inflamação e fibrose, como galectina-3 e ST2, pode adicionar informações prognósticas.¹⁰²⁻¹⁰⁵ Em metanálise, ST2 mostrou bom desempenho para prever mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.¹⁰³ Parece ser superior à galectina como marcador prognóstico e apresenta variabilidade intraindividual menor que os peptídeos natriuréticos, o que o torna um marcador promissor para monitorar resposta ao tratamento.^{104,105} No entanto, há carência de estudos mostrando que modifiquem desfechos clínicos relevantes. Nesse momento, não há dados que justifiquem sua utilização rotineira.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Dosagem do BNP e NT-proBNP quando há dúvida no diagnóstico da IC	I	A	23,33
Dosagem de BNP e NT-proBNP para estratificação prognóstica na IC	I	A	34,99
Medidas seriadas de BNP e NT-proBNP como complemento ao exame físico, para avaliar resposta ao tratamento	IIB	B	100
Dosagem de troponina T ou I na estratificação prognóstica	IIB	B	103
Medidas seriadas de BNP e NT-proBNP para guiar tratamento, com alvo pré-definido a ser atingido	III	B	101

5. Prevenção da insuficiência cardíaca

5.1. Introdução

A prevenção de IC clinicamente manifesta envolve a abordagem por estágios, como descrito no item 1 de IC Crônica. Pacientes em estágios A (com fatores de risco e sem alteração na função e estrutura cardíacas) e B (com alteração na estrutura e função cardíacas) ainda não desenvolveram sintomas e sinais de IC.

As recomendações para prevenir o desenvolvimento de IC sintomática foram baseadas em intervenções que comprovadamente reduzem a progressão para IC. Estratégias terapêuticas, que reduzem eventos cardiovasculares, mas não diminuem a progressão para IC, não são abordadas neste capítulo.

5.2. Prevenção no estágio A

O tabagismo aumenta o risco de IC independentemente da presença de DAC.^{106,107} Embora os mecanismos envolvidos ainda sejam incertos, observa-se associação entre a intensidade e duração do tabagismo com os marcadores séricos de injúria miocárdica e anormalidades na estrutura e na função cardíacas.^{108,109}

Estudos observacionais têm indicado que a ingestão de álcool em quantidade leve à moderada poderia estar associada ao menor risco de IC.^{110,111} No entanto, não se deve recomendar ingestão de álcool com esta finalidade, tendo em vista a falta de ensaios clínicos randomizados atestando benefício, e também o risco de outras complicações, como dependência química, pancreatite e cirrose. Além disso, já estão bem documentados o risco de dano miocárdico induzido pelo álcool e o desenvolvimento da miocardiopatia alcoólica.¹¹² Para indivíduos que fazem ingestão excessiva de álcool, deve-se recomendar que limitem a menos de sete doses por semana para homens, enquanto, em mulheres, estes níveis são menos definidos.¹¹⁰

A elevação das transaminases hepáticas parece identificar indivíduos com maior risco de IC relacionado ao consumo de álcool.¹¹³

A hipertensão arterial é fator de risco para desenvolvimento de IC, tanto por aumentar o risco de infarto do miocárdio quanto por levar a anormalidades na estrutura e na função cardíacas, decorrentes do aumento da pós-carga arterial, especialmente em indivíduos negros.¹¹⁴ O tratamento da hipertensão reduz o risco de hospitalização por IC ou IC fatal em indivíduos hipertensos previamente assintomáticos.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Ensaio clínico randomizado recentemente demonstrou que uma meta de pressão arterial sistólica (PAS) < 120 mmHg comparada a uma meta abaixo de 140 mmHg, para indivíduos hipertensos e com elevado risco cardiovascular, resulta em menor risco de IC, mas isto não foi observado em outros estudos e nem em indivíduos diabéticos.^{118,119} Em metanálise subsequente, uma meta de PAS abaixo 130 mmHg reduziu o risco de eventos cardiovasculares maiores e de acidente vascular cerebral (AVC), mas não reduziu o risco de IC.¹²⁰

Em pacientes com DAC conhecida, as estatinas parecem ter efeito apenas modesto na progressão para IC.¹²¹⁻¹²³ Metanálise demonstrou que, em pacientes com DAC estável ou história de síndrome coronariana aguda, as estatinas reduzem de maneira modesta o risco de hospitalização por IC comparadas ao placebo, mas sem efeito nas mortes por IC.¹²³ Este achado parece ser independente da ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) precedendo o desenvolvimento de IC.¹²³ Por outro lado, as estatinas são recomendadas, por reduzirem eventos cardiovasculares maiores nesta população.¹²⁴

Em pacientes com diabetes melito tipo 2 e elevado risco cardiovascular, a empagliflozina, um inibidor do cotransportador 2 de sódio e glicose (SGLT2), foi superior ao placebo na redução da mortalidade e do risco de hospitalização por IC.¹²⁵ Este efeito parece ir além do controle glicêmico, já que foi observado apesar de redução apenas modesta da hemoglobina glicada, e estudos que testaram o controle intensivo da glicemia não mostraram superioridade a um controle menos intensivo na redução de eventos cardiovasculares ou progressão para IC.^{126,127} A canagliflozina, outro inibidor da SGLT2, também teve redução significativa das hospitalizações por IC, mas foi associada a maior risco de amputações de extremidades dos membros inferiores, limitando sua indicação.¹²⁸

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Tratamento da hipertensão	I	A	114-117
Interrupção do tabagismo	I	C	-
Redução da ingestão excessiva de álcool	I	C	-
Uso de estatinas para pacientes com DAC ou elevado risco cardiovascular	IIA	A	122,129
Estabelecimento de meta pressórica de PAS < 120 mmHg para hipertensos com elevado risco cardiovascular	IIA	B	117
Uso de empagliflozina em diabéticos	IIA	B	124

5.3. Prevenção no estágio B

Ensaios clínicos randomizados demonstraram que a introdução de um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) em pacientes assintomáticos com fração de ejeção reduzida, de etiologia isquêmica ou não, reduz a chance de progressão para IC sintomática.^{130,131} No estudo CAPRICORN, a adição de carvedilol nas primeiras semanas após IAM em pacientes com FEVE $\leq$ 40% reduziu a mortalidade, mas não teve poder para detectar redução nas hospitalizações ou morte por IC.¹³²

Uma revisão sistemática recente sugeriu que um antagonista da aldosterona pode reduzir a mortalidade após IAM.¹³³ No entanto, este resultado foi amplamente influenciado pelo estudo EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*),¹²⁹ que também incluiu pacientes com IC sintomática. Quando apenas pacientes sem IC sintomática foram analisados, o benefício na mortalidade não foi significativo, podendo indicar que o antagonista da aldosterona é benéfico apenas em pacientes no Estágio C.¹³³

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
IECA na disfunção do VE assintomática de etiologia isquêmica	I	A	128,130
IECA na disfunção do VE assintomática de etiologia não isquêmica	I	B	130
Betabloqueador em adição ao IECA na disfunção do VE assintomática de etiologia isquêmica	I	B	131
Betabloqueador em adição ao IECA na disfunção do VE assintomática de etiologia não isquêmica	I	C	-
Antagonista mineralocorticoide em pacientes pós-infarto com disfunção do VE (FEVE < 40%) e diabetes	IIA	B	132,133

6. Tratamento não farmacológico da insuficiência cardíaca

6.1. Programas multidisciplinares de cuidados

Pacientes com IC se beneficiam da orientação multiprofissional, principalmente quando engajados em programas de cuidados da doença. Os principais componentes desse programa incluem uma equipe multiprofissional integrada e comprometida. A educação dos pacientes e dos cuidadores é considerada um componente fundamental, com impacto positivo em desfechos clínicos.¹³⁴ Devem ser enfatizados, para pacientes e cuidadores, as causas da IC, seu tratamento, o potencial de progressão clínica e a importância do autocuidado diário (peso, atividade física, cuidados com dieta, uso regular dos medicamentos, monitorização dos sinais e sintomas de descompensação, como piora do cansaço, flutuações de peso e limitação funcional). A educação face a face, com reforços, entrega de material escrito, telemonitorização e seguimento,

é indicada para os pacientes se manterem estáveis e livre de internações. Todas estas estratégias já foram testadas e validadas, inclusive no cenário brasileiro, com impacto em morbidade e mortalidade, como desfechos isolados ou combinados.¹³⁵⁻¹³⁷ Recentemente, ensaio clínico randomizado reforçou o efeito do envolvimento dos familiares ou cuidadores no autocuidado de pacientes com IC e o risco de readmissão hospitalar.¹³⁸

Uma equipe multidisciplinar é o padrão-ouro para acompanhamento de pacientes com IC e suas múltiplas comorbidades. Os profissionais considerados fundamentais na equipe multidisciplinar são médicos e enfermeiros especialistas em IC, além do médico comunitário de Atenção Primária. Outros profissionais, como nutricionista, fisioterapeuta, farmacêutico, educador físico, psicólogo e assistente social, são fortemente recomendados, para serem agregados à equipe multidisciplinar.^{139,140}

Em pacientes internados, o planejamento de alta deve começar tão logo o paciente esteja com a volemia estável. Durante a internação, paciente e familiares/cuidadores devem receber orientações sobre a síndrome e o autocuidado. Recomenda-se que pacientes que tiveram internação por IC descompensada sejam seguidos em clínicas de IC ou em programas de manejo da doença – especialmente aqueles com alto risco de readmissão.^{37,140} Recomendações de qualidade assistencial, respaldadas por diretrizes internacionais, sugerem visita clínica precoce após hospitalização, com avaliação médica/multidisciplinar em 7 a 14 dias após alta hospitalar.^{37,140} Considerando estes preceitos, cada instituição deve se adequar e propor o melhor manejo possível a seus pacientes.

Atividades como facilitação do agendamento de consultas e acompanhamento de cuidados, além de aconselhamento sobre saúde financeira e emocional, devem ser realizadas. Programas de transição de cuidados podem reduzir a taxa de hospitalização, melhorar escores de qualidade de vida e reduzir os custos hospitalares.¹⁴¹⁻¹⁴³

A IC está associada a prognóstico reservado e frequentes morbidades, tratamentos complexos e polifarmácia, que implicam em alterações do estilo de vida, e em comprometimento da qualidade de vida do paciente e da família, demandando acompanhamento permanente da equipe de saúde. Esta deve, especialmente, identificar e compreender o início dos sintomas depressivos e alterações cognitivas, que são fatores que podem afetar diretamente na adesão ao tratamento. O surgimento de alterações psicológicas pode ocorrer no início ou no curso da doença.

6.2. Restrição de sódio

O nível ideal de ingestão de sódio na dieta de pacientes com IC crônica é ainda assunto controverso. Não há estudos prospectivos randomizados com amplo número de pacientes, testando diferentes regimes de ingestão de sódio, avaliando desfechos relevantes para embasar recomendações detalhadas. Apesar disso, há evidências de que o consumo excessivo de sódio e o de fluidos associa-se ao agravamento da hipervolemia, constituindo fator de descompensação e risco de hospitalização em pacientes com IC crônica sintomática.^{15,144,145} Estudos clínicos de pequeno porte também sugerem que

Diretrizes

a restrição excessiva de sódio (< 5 g de sal por dia), em comparação com dieta com teor normal de sódio (~ 7 g de sal por dia), pode associar-se a efeitos deletérios nos pacientes com IC crônica, incluindo exacerbação da ativação neuro-hormonal, maior número de hospitalização e maior mortalidade.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Por outro lado, em pacientes com IC gravemente sintomática ou avançada (estágio D), há relatos sugerindo que a restrição mais intensa de ingestão de sódio possa ter benefícios em reduzir sintomas congestivos e reinternações.¹⁵⁰ Considerando os achados expostos, parece prudente recomendar que se evite ingestão excessiva de sódio (em níveis > 7 g de sal cloreto de sódio por dia) para todos pacientes com IC crônica.

6.3. Restrição hídrica

É marcante a carência de estudos avaliando o efeito da restrição de ingestão de fluidos em pacientes com IC, particularmente naqueles já recebendo tratamento medicamentoso moderno, incluindo os bloqueadores neuro-hormonais. O assunto foi recentemente abordado em revisão sistemática de seis estudos, concluindo-se que a ingestão liberal de fluidos não exerceu efeito desfavorável sobre hospitalizações ou mortalidade nos pacientes com IC.¹⁵¹ Estudo de porte moderado demonstrou redução de hospitalizações em pacientes randomizados para restrição hídrica de 1.000 mL por dia quando comparado à ingestão de 2.000 mL por dia.¹⁴⁸ Outros estudos de menor porte mostram resultados inconsistentes.¹⁵²⁻¹⁵³ Portanto, com base nas evidências disponíveis, não é possível estabelecermos recomendações específicas e detalhadas sobre o emprego de restrição hídrica em pacientes com IC crônica.

6.4. Dieta e perda de peso na insuficiência cardíaca

Existe um conceito bem estabelecido no cenário da prevenção primária das doenças cardiovasculares de que o aumento do índice de massa corporal (IMC) acima de 25 kg/m^2 é acompanhado do aumento do risco de complicações médicas. Vários estudos têm mostrado que a obesidade e a sua duração têm correlação com desenvolvimento de remodelamento e queda da função sistólica ventricular esquerda, potencialmente reversíveis com a perda de peso.^{154,155} No cenário da IC grave e avançada, há ainda relatos de casos sugerindo efeitos benéficos da perda de peso em obesos mórbidos.¹⁵⁶ Parece razoável propor que, em indivíduos com risco de desenvolver IC, deva-se buscar a manutenção de peso adequado por dieta saudável e que, na coexistência de IC e obesidade mórbida ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$) é preciso almejar redução de peso com o uso de estratégias preconizadas em diretrizes internacionais. Relatos de casos e pequenas séries sugerem que diferentes modalidades de cirurgia bariátrica podem ser seguras em pacientes selecionados com disfunção ventricular grave, desde que realizadas por equipes multiprofissionais altamente treinadas.¹⁵⁶

Estudos observacionais sugerem a existência de um fenômeno caracterizado como “paradoxo da obesidade” nos pacientes com IC. IMC entre 30 e 35 kg/m^2 associa-se paradoxalmente com menor mortalidade e taxas de hospitalização quando comparado a IMC considerados normais (entre 20 e 25 kg/m^2).¹⁵⁴ Outros estudos sugerem distribuição

em forma de “U” para a correlação entre mortalidade e IMC nos pacientes com IC, em que a máxima mortalidade ocorre em pacientes com caquexia ($\text{IMC} < 20 \text{ kg/m}^2$), mortalidade comparativamente mais baixa nos pacientes com IMC nas faixas do normal, sobrepeso e obesidade leve (entre 20 e 35 kg/m^2), e aumento da mortalidade quando o IMC ultrapassa 35 kg/m^2 .¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Considerando as limitações metodológicas destes estudos, os integrantes da diretriz optaram por não recomendar orientações formais de dieta para pacientes com sobrepeso e obesidade leve.

6.4.1. Ácidos graxos poli-insaturados n-3

O estudo multicêntrico randomizado e controlado GISSI-HF mostrou pequeno benefício do emprego de ácidos graxos poli-insaturados n-3 (1 g ao dia) em pacientes com ICFer ou ECFep. Os resultados mostraram discreta, porém significativa, redução na mortalidade por qualquer causa e no desfecho combinado de morte ou hospitalização por causa cardiovascular.¹⁶⁰

6.4.2. Coenzima Q10

A coenzima Q10 (CoQ10) é um suplemento alimentar com efeitos potenciais benéficos no sistema cardiovascular. Uma metanálise incluindo 914 pacientes investigados nesses estudos sugeriu ausência de efeitos benéficos da CoQ10 em pacientes com IC.¹⁶¹ Estudo recente de pequeno a moderado porte sugere efeitos benéficos da CoQ10 sobre desfechos cardiovasculares maiores.¹⁶² Os integrantes da diretriz brasileira consideram que novos estudos são necessários para confirmar estes resultados, antes que se possa fazer recomendação do uso de CoQ10 na IC.

6.4.3. Vitamina D

Estudos observacionais têm mostrado que a deficiência de vitamina D tem alta prevalência em pacientes com IC, e que ela está associada a pior prognóstico.¹⁶³ Alguns estudos clínicos testaram a reposição de vitamina D em pacientes com IC produzindo resultados contraditórios.^{164,165} Recente metanálise mostrou efeito neutro da suplementação de vitamina D em pacientes com IC, não demonstrando melhora da função ventricular esquerda ou da tolerância ao exercício.¹⁶⁶

6.5. Tabagismo e drogas ilícitas

Todos os pacientes com IC devem ser encorajados a parar de fumar, preferencialmente com o auxílio de serviços especializados, para cessação do tabagismo, podendo utilizar terapias de reposição de nicotina e/ou fármacos moduladores, de acordo com recomendações universalmente aceitas.

6.6. Uso de bebidas alcoólicas

Pacientes com miocardiopatia dilatada de origem alcoólica devem ser aconselhados a se absterem completamente do uso de bebidas alcoólicas, o que pode se traduzir em melhora substancial da função ventricular.¹¹² Naqueles que não conseguem abstinência completa, a redução na ingestão pode trazer benefícios parciais. O uso permissivo de bebidas alcoólicas em pequena quantidade (≤ 10 mL de álcool para

mulheres e ≤ 20 mL de álcool para homens) em pacientes com IC crônica estável de outras etiologias (não relacionada com uso de álcool) é controverso. Os potenciais riscos devem ser explicados ao paciente, e a decisão de uso pode ser compartilhada.

6.7. Vacinação

6.7.1. Vacina para influenza e pneumococo

Recomendamos a vacinação anual contra influenza para todos os pacientes com IC. Estudo recente sugere redução nas internações por doença cardiovascular dos pacientes que foram vacinados.^{167,168} A evidência de benefícios cardiovasculares com a vacinação para pneumococos é menos consistente, mas, na avaliação dos riscos e dos benefícios, os integrantes desta diretriz mantêm a recomendação desta imunização.¹⁶⁸

6.8. Reabilitação cardiovascular

Programas de exercício na IC estão protocolados há mais de duas décadas e promovem progressivo aumento da capacidade funcional, requerendo aumento gradual da carga de trabalho de 40 a 70% do esforço máximo, por 20 a 45 minutos, três a cinco vezes por semana, por 8 a 12 semanas.¹⁶⁹ Quando se dispõe do teste cardiopulmonar, o limiar anaeróbico é o ponto ideal para o treinamento aeróbico, que deve ser associado a exercícios de resistência por grupos musculares, com benefícios funcionais, na qualidade de vida, no balanço autonômico e no perfil neuro-humoral.¹⁷⁰ No entanto, os efeitos em longo prazo ainda não estão completamente estabelecidos, mas há indícios de ação favorável no remodelamento ventricular esquerdo.¹⁷¹

Estudos randomizados pequenos, revisões sistemáticas e metanálises têm demonstrado que o treinamento físico regular é seguro, aumenta a tolerância aos exercícios, melhora a qualidade de vida e reduz hospitalizações por IC.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Um único e grande estudo randomizado multicêntrico, o HF-ACTION (*Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training*),¹⁷⁵ mostrou modesta, mas não significativa redução nos desfechos primários de morte e hospitalizações por todas as causas, mas demonstrou benefícios significativos na qualidade de vida e nas hospitalizações por IC, concluindo que a aderência à meta prescrita foi irregular ao longo do estudo. A aderência aos programas de exercícios foi reavaliada em estudo subsequente, como um fator determinante para os benefícios a médio prazo.¹⁷⁶ Análise do *Cochrane Heart Group*¹⁷⁷ sobre treinamento físico em pacientes com ICFe mostrou tendência de redução de mortalidade com exercício após 1 ano de seguimento. Comparado ao controle, o grupo de treinamento físico teve menor taxa de hospitalização por IC, melhorando a qualidade de vida.

Para pacientes com sintomas avançados (classe IV da NYHA), ainda não há dados suficientes para indicar programas de exercício. Apenas um estudo randomizado realizado em nosso meio testou programa de exercícios diários com ventilação não invasiva para pacientes internados com IC descompensada, demonstrando benefícios funcionais.¹⁷⁸ Na ICFe há também

evidências recentes que mostram benefícios funcionais avaliados pelo VO_2 pico medido pelo teste cardiopulmonar,¹⁷⁹ pela qualidade de vida¹⁸⁰ e pela função diastólica avaliada pelo ecocardiograma.^{181,182} Independente da FEVE, preservada ou reduzida, a reabilitação cardiovascular com exercícios físicos personalizados é recomendada.

Internacionalmente, os programas de reabilitação cardíaca são realizados em vários formatos, utilizando modalidades isoladas ou associadas. Os treinamentos aeróbicos recomendados podem ser contínuos, geralmente com intensidade de 60 a 70% da frequência cardíaca máxima (FCmax) ou limitado ao limiar anaeróbico identificado no teste cardiopulmonar,¹⁸³ ou os treinamentos aeróbicos intervalados (*High Intensity Interval Training* – HIIT). Estudo multicêntrico recentemente publicado comparou as duas modalidades e concluiu que os benefícios são semelhantes.¹⁸⁴ A associação do treinamento físico aeróbico aos exercícios resistidos com pesos de 40 a 60% da contração voluntária máxima (CVM), maior peso elevado voluntariamente ao menos uma vez, tem sido sugerida por revisão sistemática, com benefícios adicionais.¹⁸⁵ Também os exercícios respiratórios têm sido encorajados para serem incorporados aos programas com treinamento aeróbico.¹⁸⁶ Entretanto, exercícios extenuantes ou puramente isométricos devem ser desencorajados.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Programas de manejo de IC, para melhorar adesão, autocuidado e qualidade de vida, e reduzir hospitalizações, mortalidade e custos hospitalares	I	A	134-137,142
Reabilitação cardiovascular (exercício aeróbico regular), para ICFe em classes funcionais II a III (NYHA), para melhorar qualidade de vida e capacidade funcional	I	A	172-177
Vacina contra influenza, para prevenção de fatores agravantes na IC	I	B	167,168
Vacina contra pneumococos. Para prevenção de fatores agravantes na IC	I	C	-
Reabilitação cardiovascular (exercício aeróbico regular) para ICFe em classes funcionais II a III (NYHA), para melhorar capacidade funcional e função diastólica	IIA	B	179-182
Suplemento alimentar com ácidos graxos poli-insaturados n-3, para redução de mortalidade e internações cardiovascular	IIA	B	160
Evitar a ingestão excessiva de sal (> 7 g por dia)	IIA	B	15,144,145
Exercícios físicos para pacientes com IC instável clinicamente, com miocárdio agudo ou processos infecciosos agudos sistêmicos	III	C	-

6.9. Atividade laborativa

O retorno ao trabalho é importante, tanto financeiramente, quanto para o estado emocional e a autoestima, em pacientes com doenças crônicas. Dúvidas quanto às condições de permanecerem trabalhando, ou o retorno ao trabalho devido aos sintomas, aumentam o risco de depressão.¹⁸⁷ Dados de um estudo conduzido com pacientes que tiveram sua primeira internação por IC indicam que aproximadamente dois terços dos pacientes que estavam trabalhando antes da hospitalização continuavam atuando profissionalmente 1 ano após a alta hospitalar.¹⁸⁸ Além disso, o aumento da capacidade funcional após o diagnóstico e a implementação de intervenções terapêuticas têm contribuído para manter a capacidade de trabalho. Nos trabalhadores com tarefas laborativas de força, a troca de função deve ser avaliada de modo individual somente após otimização do tratamento farmacológico e não farmacológico. Situações específicas (profissões consideradas de alto risco e/ou pacientes com implantes de Cardiodesfibrilador Implantável – CDIs) devem ser individualizadas.

6.10. Atividade sexual

Pacientes com IC frequentemente relatam problemas sexuais, e aproximadamente 25% referem completa suspensão da vida sexual. Muitos pacientes relatam que a atividade sexual não é realizada devido aos sintomas da IC, e relacionam impotência e falta de desejo aos medicamentos utilizados para seu tratamento.¹⁸⁹ Diversos fármacos comumente administrados na IC podem, de fato, estar associados com alterações de função sexual, como os diuréticos tiazídicos, alguns betabloqueadores (BB), a digoxina e os antagonistas dos receptores mineralocorticoides. O nebivolol, BB de terceira geração, parece ter perfil de ação e farmacodinâmica que reduzem substancialmente o risco de disfunção erétil.^{189,190} A AHA publicou posicionamento científico sobre atividade sexual e doença cardiovascular, atestando segurança para pacientes com IC em classes funcionais I a II da NYHA, mas sugere que pacientes com IC descompensada ou avançada não devem ter atividade sexual até que sua condição esteja estabilizada.¹⁹¹

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iF-5) são geralmente seguros e eficazes para o tratamento da disfunção erétil em pacientes com IC compensada. Estudo clínico randomizado pioneiro utilizando o sildenafil foi realizado em pacientes masculinos com IC, e a medicação foi bem tolerada e eficaz para a disfunção erétil, com incremento na capacidade funcional avaliada pelo teste cardiopulmonar.^{192,193}

6.11. Planejamento familiar

A orientação de métodos contraceptivos deve ser individualizada com base na gravidade clínica, na classe funcional, na etiologia, no estilo de vida, nos valores e nas preferências. As recomendações de contracepção na IC devem considerar os riscos de gravidez, bem como os riscos relativos à eficácia dos métodos anticoncepcionais disponíveis. Além disso, devem ser abordados os efeitos da terapia medicamentosa para o feto. Pacientes com fração de ejeção gravemente reduzida e em classes funcionais III e IV devem ser desencorajados a engravidar¹⁹⁴ (ver item 12 de IC Crônica).

7. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

7.1. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II

Os IECA constituem um grupo de fármacos com comprovados benefícios na evolução de pacientes com ICFeR, tanto em relação à morbidade, como à mortalidade, além de conferirem melhora na qualidade de vida. Esta afirmação baseia-se em numerosos ensaios randomizados, placebo-controlados ou comparativos, que testaram os benefícios desses fármacos nos diferentes estágios evolutivos da IC e de disfunção ventricular sistólica.^{130,131,195-198} O uso de IECA está fundamentado para diferentes etiologias de IC, bem como em pacientes com disfunção ventricular esquerda pós-infarto do miocárdio.^{130,198} O uso de IECA em pacientes com disfunção de VE assintomática (estágio B) também está bem documentado e foi abordado no item 5 de IC Crônica. Os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs) são alternativa com eficácia comparável aos IECA,^{199,200} e estão indicados em pacientes intolerantes ou com alergia documentada a esta classe de fármacos.²⁰¹ O uso concomitante de IECA implica aumento discreto, mas significativo de efeitos adversos.^{200,202} Em estudo randomizado, associou-se à redução adicional do desfecho combinado de mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.²⁰³ No entanto, a associação do IECA ao BRA deve ser evitada nos pacientes já em uso de antagonista mineralocorticoide pelo risco aumentado de hiperpotassemia e eventos adversos.²⁰³

Alguns aspectos práticos na utilização de IECAs e BRAs em pacientes com IC devem ser considerados:

- Intolerância aos IECAs é definida como a presença de tosse persistente e debilitante (que ocorre em aproximadamente 10 a 20% dos casos) ou a ocorrência de angioedema (achado incomum; < 1%). O uso de BRAs é uma alternativa nestes casos. A taxa de outros efeitos adversos, como hipotensão, hipercalemia ou disfunção renal, é semelhante entre IECAs e BRAs. Nos casos de hipercalemia persistente e recorrente e/ou perda de função renal com IECAs/BRAs, a terapia vasodilatadora alternativa deve ser considerada (em geral, associação de nitrato e hidralazina).
- Devido ao risco de piora da função renal, hipercalemia e hipotensão arterial, os IECAs/BRAs devem ser introduzidos em doses baixas (especialmente nos pacientes com pressão arterial limítrofe) e titulação progressiva, até atingir as doses-alvo, que garantem os benefícios documentados nos grandes estudos clínicos multicêntricos (Tabela 7.1)
- Aceita-se aumento de até 50% da creatinina basal, ou valor absoluto de até 3 mg/dL, ou *clearance* da creatinina estimado > 25 mL/min/m², sem necessitar reduzir a dose dos fármacos (IECA ou BRA). Nestes casos, é recomendável estreita vigilância da função renal e dos níveis de potássio. Se o potássio ultrapassar os valores de 5,5 mEq/L, ou a creatinina ultrapassar os valores de 3,5 mg/dL, ou *clearance* estiver < 20 mL/min/m² deve ser considerada a suspensão do IECA ou do BRA.
- Não se deve administrar a combinação IECA e BRA em pacientes em uso de antagonistas de aldosterona, pelo risco de efeitos colaterais, em especial de hipercalemia.

Tabela 7.1 – Doses iniciais e doses-alvo de medicamentos para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Droga	Dose inicial	Dose-alvo
IECA		
Captopril	6,25 mg, 3x/dia	50 mg 3x/dia
Enalapril	2,5 mg, 2x/dia	10-20 mg, 2x/dia
Ramipril	1,25-2,5 mg, 1x/dia	10 mg, 1x/dia
Lisinopril	2,5-5,0 mg, 1x/dia	20-40 mg, 1x/dia
Perindopril	2mg, 1x/dia	8-16 mg, 1x/dia
BRAs		
Candesartana	4-8 mg, 1x/dia	32 mg, 1x/dia
Losartana	25-50 mg, 1x/dia	100-150 mg, 1x/dia
Valsartana	40-80 mg, 1x/dia	320 mg, 1x/dia
Antagonista de aldosterona		
Espironolactona	25 mg, 1x/dia	25-50 mg, 1x/dia
Betabloqueadores		
Bisoprolol	1,25 mg, 1x/dia	10 mg, 1 vez/dia
Carvedilol	3,125 mg, 2x/dia	50 mg, 2x/dia
Succinato de metoprolol	25 mg, 1x/dia	200 mg, 1x/dia
INRA		
Sacubitril/valsartana	24/26 mg, 2x/dia	97/103 mg, 2x/dia
Ivabradina	5 mg, 2x/dia	7,5 mg, 2x/dia
Hidralazina/dinitrato de isossorbida	25/20 mg, 3x/dia	100 mg/40 mg, 3x/dia

BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: Inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
IECA para disfunção de VE sintomática para reduzir morbidade e mortalidade	I	A	130,131, 195-198
BRA para disfunção de VE sintomática (nos intolerantes a IECA por tosse/angioedema) para reduzir morbidade e mortalidade	I	A	199-201
BRA associado à IECA para disfunção de VE sintomática para reduzir hospitalização por IC (em pacientes que não usam antagonistas mineralocorticoides)	IIB	B	200,203

7.2. Betabloqueadores

Os BB também são considerados fármacos de primeira linha no tratamento da ICFeR, pois determinam benefícios clínicos na mortalidade global, na morte por IC e por morte súbita, além de melhorarem sintomas e reduzirem taxas de re-hospitalizações por IC em inúmeros estudos clínicos.²⁰⁴⁻²⁰⁷

Estes resultados foram demonstrados de forma consistente com o uso de carvedilol,²⁰⁶ bisoprolol²⁰⁴ e succinato de metoprolol.²⁰⁵ O nebivolol, um BB com propriedades vasodilatadoras, foi testado em pacientes com IC, acima de 70 anos e com ICFeP, ICFeI e ICFeR. O nebivolol reduziu o desfecho clínico primário

(mortalidade total e hospitalização cardiovascular), porém sem impacto estatisticamente significativo em mortalidade total isoladamente.²⁰⁸ O benefício clínico sobre o desfecho primário foi semelhante em magnitude em diferentes estratos de FEVE.

Alguns aspectos fundamentais devem ser salientados em relação ao uso dos BB na ICFeR sintomática. O remodelamento reverso e aumento da FEVE, e a consequente melhora dos sintomas de IC ocorrem apenas algumas semanas ou meses após a introdução do BB. Desta forma, deve-se iniciar o tratamento com doses baixas, com aumento progressivo a cada 2 semanas, mediante monitoração de bradicardia ou piora dos sintomas de IC. Caso haja acentuação dos sintomas, ajuste de diuréticos e vasodilatadores deve ser tentada antes de se considerar a redução da dose ou suspensão do BB (Tabela 7.1).

BB são indicados também em pacientes com disfunção de VE assintomática (vide item 5 de IC Crônica), além de serem considerados fármacos de escolha para o controle de frequência ventricular em pacientes com ICFeR e FA crônica, embora existam evidências controversas sobre o impacto na redução de re-hospitalizações ou mortalidade cardiovascular neste cenário.²⁰⁹

Alguns aspectos práticos na utilização de BB em pacientes com IC devem ser considerados:

- Os benefícios esperados com o uso de BB podem se tornar aparentes apenas após vários meses de uso e, em alguns pacientes, ocorrer tardiamente (após 12 meses).

Diretrizes

- No início do tratamento com BB, alguns pacientes podem referir piora funcional discreta, mas devem ser encorajados a manter o uso da medicação.
- A maioria dos pacientes com ICFeR, particularmente aqueles em classe funcional menos avançada, devem ser tratados com BB por médicos não especialistas em IC.
- Pacientes em classes funcionais mais avançadas devem ser reavaliados com visitas mais frequentes quando os BB são iniciados, podendo ter benefício de avaliação por especialista em IC.
- Pacientes com pneumopatia – e mesmo os asmáticos – podem ser tratados com BB, dando-se preferência para aqueles com maior seletividade β_1 (como bisoprolol e nebivolol).
- Na presença de bloqueios atrioventriculares, deve-se, primeiramente, reduzir ou suspender outros fármacos que atuem no nodo atrioventricular, como digoxina e amiodarona.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referência
Bisoprolol, carvedilol e succinato de metoprolol para disfunção de VE sintomática para reduzir morbidade e mortalidade	I	A	204-207
Nebivolol para disfunção de VE sintomática em pacientes > 70 anos	IIB	B	208

7.3. Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (espironolactona/eplerenona) estão indicados em pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do VE, em classes funcionais II a IV da NYHA, associados ao tratamento padrão, apresentando efeitos contundentes sobre mortalidade e taxas de re-hospitalização. O primeiro estudo que demonstrou benefício clínico foi o ensaio clínico RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*), em 1999, que estudou pacientes em classes funcionais III a IV da NYHA.²¹⁰ A dose inicial recomendada de espironolactona é de 25 mg ao dia, podendo ser aumentada para 50 mg ao dia, caso os níveis séricos de potássio estejam adequados, ou reduzida para 12,5 mg ao dia ou em dias alternados, na eventualidade de níveis elevados de potássio. O estudo EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) expandiu esta indicação para pacientes com IC em classe funcionais menos graves, testando 25 a 50 mg ao dia de eplerenona (um antagonista mineralocorticoide seletivo), adicionados ao tratamento clínico otimizado, levando à redução de 24% na mortalidade geral e de 37% em eventos combinados (óbito cardiovascular e hospitalizações por IC).²¹¹ O estudo EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*), por outro lado, avaliou pacientes no período pós-IAM, com disfunção do VE (FEVE < 40%) e sinais clínicos de IC (90% dos pacientes arrolados). O uso de eplerenona reduziu de forma significativa

a mortalidade total, a morte súbita e o desfecho combinado de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por IC. A eplerenona não é disponível no mercado brasileiro, mas houve consenso entre os especialistas que participaram desta diretriz de que os resultados verificados com eplerenona possam ser extrapolados para a espironolactona.

Alguns aspectos práticos na utilização da espironolactona em pacientes com IC devem ser considerados:

- Não se deve administrar a combinação de antagonista da aldosterona, IECA e BRA, pelo risco de efeitos colaterais, em especial de hipercalemia.
- O uso de espironolactona em pacientes com insuficiência renal e níveis séricos limítrofes de potássio deve ser feito com cautela, necessitando-se de monitorização frequente e periódica da função renal e de eletrólitos.
- Deve-se evitar o uso de espironolactona em pacientes com insuficiência renal avançada (creatinina > 2,5 mg/dL) e em pacientes com hipercalemia persistente (em geral potássio > 5,9 mmol/L).

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Antagonista dos receptores mineralocorticoides. Para disfunção de VE sintomática, associado ao tratamento padrão com IECA e BB, para reduzir morbidade e mortalidade	I	A	129,210-212
Antagonista dos receptores mineralocorticoides. Associado a IECA e BRA	III	B	203
Antagonista dos receptores mineralocorticoides. Para pacientes com creatinina > 2,5 mg/dL ou hipercalemia	III	C	-

7.4. Inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina (sacubitril/valsartana)

O sacubitril/valsartana representa uma nova classe terapêutica, que atua simultaneamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e na endopeptidase neutra (inibidor da neprilisina e do receptor da angiotensina – INRA). O primeiro fármaco da classe é o LCZ696, que é uma molécula que combina a valsartana e o sacubitril (inibidor da neprilisina) em uma única substância. Ao inibir a neprilisina, a degradação de peptídeos natriuréticos, da bradicinina e de outros peptídeos é diminuída.²¹³⁻²¹⁵ O estudo PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of ARNi with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) investigou os efeitos em longo prazo do sacubitril/valsartana, em comparação com enalapril, sobre morbidade e mortalidade em pacientes com ICFeR sintomática ambulatorial, com terapia clínica otimizada, e que persistiam com FEVE $\leq$ 40%, níveis elevados de peptídeos natriuréticos plasmáticos e *clearance* de creatinina estimado $\geq$ 30 mL/min/1,73 m². Nesta população, sacubitril/valsartana foi superior ao IECA, na redução das internações por piora da

IC, mortalidade cardiovascular, morte súbita e mortalidade geral. Ainda, o tratamento com sacubitril/valsartana foi mais seguro que com o IECA, sobretudo em relação à função renal.²¹³

A partir dos resultados do PARADIGM-HF, recomenda-se a troca de IECA/BRA para o sacubitril/valsartana nos pacientes com ICFer que persistem sintomáticos, mesmo após o emprego de doses otimizadas dos bloqueadores neuro-hormonais. A dose inicial recomendada de sacubitril/valsartana é de 49/51 mg, respectivamente, a cada 12 horas, para pacientes em uso de doses altas de IECA/BRA, com pressão arterial preservada (acima de 100 mmHg). Naqueles pacientes com pressão arterial reduzida, idosos, ou que toleram apenas doses baixas de IECA/BRA, a dose inicial deve ser 24/26 mg a cada 12 horas. As doses devem ser aumentadas progressivamente a cada 2 a 4 semanas, mediante monitoração da função renal e eletrólitos, e sintomas hipotensivos, até a dose alvo de 97/103 mg a cada 12 horas. É muito importante respeitar um período de 36 horas livres de tomada de IECA antes de se iniciar o sacubitril/valsartana. Naqueles pacientes que vinham em uso de BRA, não é necessário período de *washout*.

O risco de angioedema no estudo PARADIGM-HF foi pequeno, revelando taxa de 0,4% no grupo sacubitril/valsartana e 0,2% no grupo que usou enalapril.²¹³ Entretanto, o número de pacientes afro-americanos, que estão em maior risco de angioedema, foi relativamente pequeno neste estudo. Para minimizar o risco de angioedema causado pela sobreposição de IECA e inibição da neprilisina, o IECA deve ser suspenso pelo menos 36 horas antes de iniciar o sacubitril/valsartana, e o tratamento combinado com um IECA (ou BRA) e sacubitril/valsartana está contraindicado.^{213,216} Existem preocupações adicionais dos efeitos sobre a degradação do peptídeobeta-amiloide no cérebro, o que, teoricamente, pode acelerar a deposição amiloide.²¹⁷ Embora o perfil de segurança demonstrado no estudo PARADIGM-HF tenha sido excelente, a segurança em longo prazo precisa ser ainda melhor definida.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referência
Sacubitril/valsartana, em substituição do IECA (ou BRA), para disfunção de VE sintomática, já em uso de terapêutica otimizada com terapia tripla para reduzir morbidade e mortalidade	I	B	213
Sacubitril/valsartana, concomitantemente ou dentro de 36 horas da última dose de IECA	III	B	213,216
Sacubitril/valsartana em pacientes com história de angioedema	III	B	213,216

7.5. Ivabradina

A frequência cardíaca (FC) elevada é um marcador de eventos em IC, podendo ser considerada um alvo terapêutico.²¹⁸ A ivabradina inibe seletivamente a corrente I_f no tecido do nó sinoatrial, reduzindo a FC. No estudo SHIFT (*Ivabradine and outcomes in chronic heart failure*), a ivabradina, quando adicionada ao tratamento medicamentoso usual em

pacientes em ritmo sinusal, sintomáticos, com $FC \geq 70$ bpm e $FEVE \leq 35\%$ foi associada à redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, redução de hospitalização total, redução de hospitalização por IC e morte por IC.²¹⁹ No entanto, não se observou-se efeito estatisticamente significativo sobre a mortalidade por qualquer causa. Metanálise também demonstrou benefício da ivabradina na mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.²²⁰ Análises *post hoc* demonstraram benefício com ivabradina em diversos cenários clínicos: na doença pulmonar obstrutiva quando BB foi menos prescrito, com melhora de remodelamento reverso;²²¹ nos pacientes sem adequada adesão ao tratamento;²²² nos pacientes que não utilizavam BB, com sugestão de redução de mortalidade naqueles com $FC \geq 75$ bpm;²²³ e em pacientes chagásicos, com melhora da classe funcional, com relação de risco/benefício favorável.²²⁴ Em análise *post hoc* do estudo SHIFT, a ivabradina reduziu a re-hospitalização em pacientes que receberam ivabradina na fase vulnerável após alta hospitalar.²²⁵

A incidência de efeitos colaterais no estudo SHIFT foi pequena no grupo ivabradina, mas 5% apresentaram bradicardia.²¹⁹ A ivabradina foi associada a pequeno aumento na incidência de FA, e sua indicação deve ser repensada em pacientes que apresentam FA paroxística.²¹⁹ Entretanto, ivabradina, em estudos preliminares, reduziu a FC na FA.²²⁶ A ivabradina não deve ser usada durante gravidez.

Recomendação	Classe	Nível de Evidência	Referências
Ivabradina para disfunção de VE sintomática, em paciente com terapêutica otimizada, em ritmo sinusal e com $FC \geq 70$ bpm, para redução de hospitalização, morte cardiovascular e morte por IC	IIA	B	219,220,224, 227,228

7.6. Digitálicos

A indicação de digoxina em pacientes com ICFer foi documentada no estudo DIG (*Digitalis Investigation Group*),²²⁹ publicado em 1997, após aproximadamente 200 anos de uso desta droga.²³⁰ Este ensaio randomizou 6.800 pacientes com ICFer (com $FE \leq 45\%$) sintomáticos e ritmo sinusal para receberem digoxina ou placebo. Não houve diferença na mortalidade total após 37 meses de seguimento. Houve, no entanto, redução nas hospitalizações por IC e redução em mortes relacionadas à IC. Uma revisão sistemática da *Cochrane Database*, que incluiu 13 estudos com número total de 7.896 pacientes, sendo 88% destes participantes do DIG, demonstrou resultados semelhantes.²³¹ O efeito de digoxina diante do tratamento contemporâneo da IC, incluindo terapia tripla (IECAs, BB e antagonistas da aldosterona), inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina, cardiodesfibriladores e ressinronizadores, é virtualmente desconhecido. Existe controvérsia considerável sobre a segurança do uso da digoxina em pacientes com FA, embora este fármaco seja eficaz para redução de frequência ventricular.²³² Subanálise recente de grande

Diretrizes

ensaio clínico sugere que níveis séricos acima de 1,2 ng/mL estão associados com risco aumentado de morte em pacientes com FA.²³³

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Digoxina para disfunção de VE sintomática, apesar de terapêutica otimizada com terapia tripla, para reduzir sintomas e hospitalizações	IIA	B	229
Digoxina para disfunção de VE, em pacientes com FA sintomáticos, apesar de terapêutica otimizada (incluindo BB), para controle de frequência ventricular	IIA	B	232,233
Digoxina para disfunção de VE assintomática ou com ICfEp em ritmo sinusal	III	C	-

7.7. Diuréticos de alça e tiazídicos

Os diuréticos são a classe terapêutica mais largamente utilizada em pacientes com IC para alívio de congestão. Isto se justifica pelo óbvio efeito terapêutico ao provocar diurese e alívio da sobrecarga volêmica. No entanto, não há ECR que tenha demonstrado aumento de sobrevida com uso de diuréticos em pacientes com IC crônica ambulatorial. O DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*) até hoje é o único ensaio clínico multicêntrico que avaliou diferentes estratégias de uso de diuréticos, porém envolveu apenas pacientes com IC agudamente descompensada.²³⁴ Estudos observacionais têm demonstrado potenciais efeitos deletérios do uso crônico e continuado de diuréticos sobre o SRAA,^{235,236} sugerindo associação com piores desfechos clínicos. Desta forma, mesmo considerando os vieses de estudos observacionais, recomenda-se sempre o uso da menor dose terapêutica necessária com o uso continuado de diuréticos. Atenção constante deve ser dada à possibilidade de azotemia pré-renal e consequente progressão de síndrome cardiorrenal. Porém, nenhum ensaio clínico randomizado de grande monta, com desfechos clínicos, foi conduzido até hoje em pacientes com insuficiência renal. O uso de tiazídicos em pacientes com pouca resposta a doses crescentes de diurético de alça tem sido recomendado em estudos observacionais ou ensaios de pequeno porte.²³⁷

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Diuréticos de alça para controle de congestão	I	C	-
Diurético tiazídico associado ao diurético de alça para controle de congestão persistente, apesar de terapêutica otimizada e incrementos na dose de diurético de alça	I	B	237
Início de diuréticos na ICfEp assintomática	III	C	-

7.8. Nitrato e hidralazina

A associação de nitrato e hidralazina foi a primeira estratégia vasodilatadora que demonstrou efeitos benéficos sobre desfechos clínicos em pacientes com IC.^{238,239} Embora tenha se mostrado inferior ao uso de IECAs,¹⁹⁵ estudos posteriores sugeriram que poderiam existir diferenças raciais relacionadas à eficácia dos diferentes vasodilatadores usados no tratamento da IC.²⁴⁰ O estudo A-HeFT (*African-American Heart Failure Trial*) demonstrou que a associação nitrato-hidralazina melhorou a qualidade de vida e reduziu em 33% a taxa de hospitalizações por IC e em 43% a mortalidade total em pacientes autodeclarados negros em classe funcional III-IV da NYHA, já em tratamento clínico otimizado.²⁴¹ A associação pode ainda ser indicada para pacientes que apresentam piora da função renal e/ou hipercalemia com uso de IECA/BRAs, para aqueles que não evoluem bem na vigência do tratamento medicamentoso otimizado ou que, em avaliação, documente-se que persistem com sinais de resistência periférica elevada.²⁴²

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Associação de hidralazina e nitrato para disfunção sistólica sintomática em classe funcional II-IV (NYHA) com contraindicação à IECA ou a BRA (insuficiência renal e/ou hipercalemia), independente de raça	I	B	195,238
Associação de hidralazina e nitrato para negros autodeclarados com disfunção sistólica sintomática em classe funcional III-IV (NYHA), apesar de terapêutica otimizada	I	B	241
Associação de hidralazina e nitrato para disfunção sistólica assintomática com contraindicação à IECA ou a BRA (IR e/ou hipercalemia), independente de raça	I	C	-
Associação de hidralazina e nitrato para disfunção sistólica sintomática refratária à terapêutica otimizada, independente de raça	IIA	C	-

O algoritmo representado na figura 7.1 ilustra de forma facilitada o tratamento atual da IC, realçando a importância da terapia tripla com IECA/BRA, BB e antagonista mineralocorticoide na abordagem inicial, além das diversas terapias adicionais disponíveis, que podem desempenhar papel relevante no manejo, quando os pacientes permanecem sintomáticos e com disfunção ventricular grave.

8. Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

8.1. Introdução

A síndrome de ICfEp apresenta dois paradigmas fisiopatológicos, os quais devem ser compreendidos: a elevada pressão de enchimento do VE, associada ou não ao

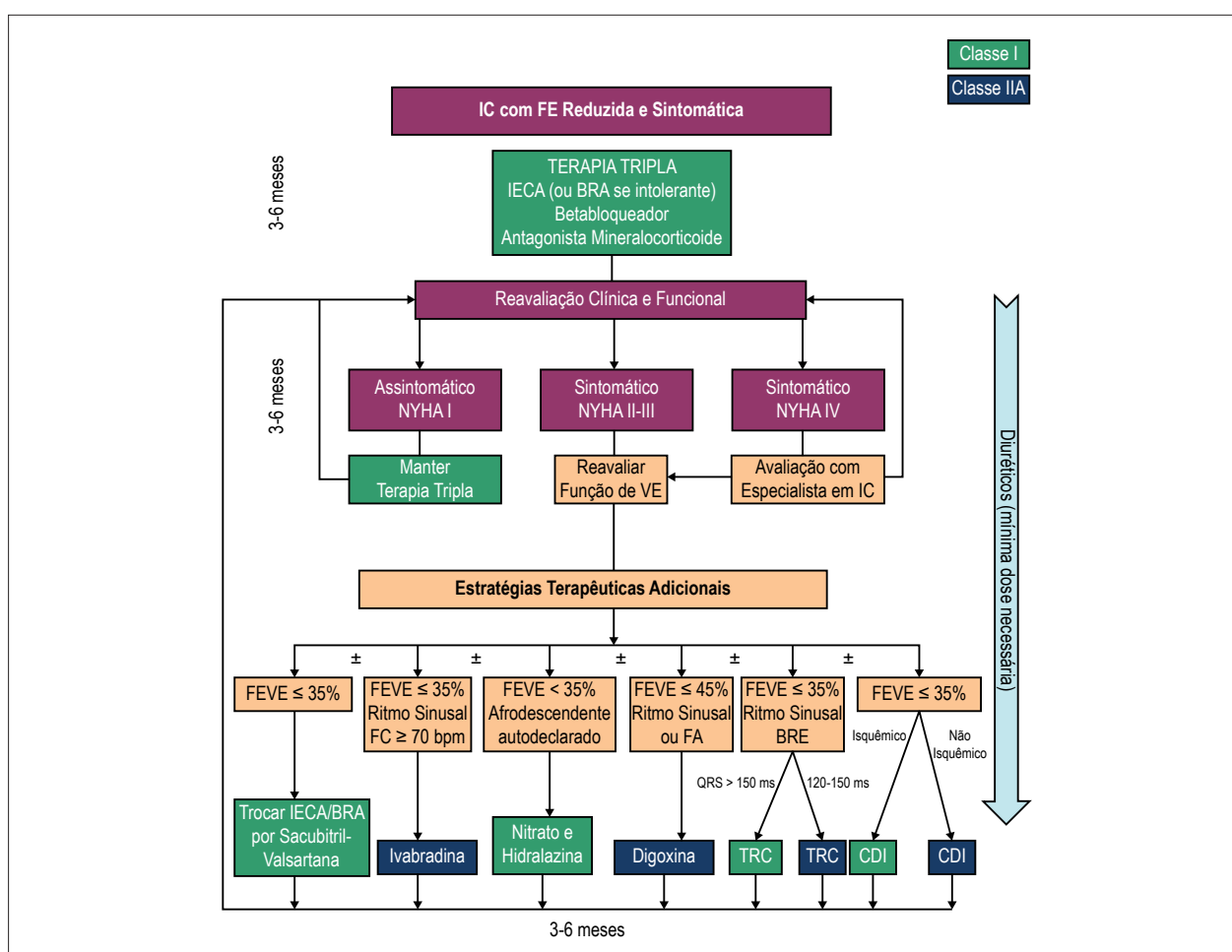


Figura 7.1 – Algoritmo de tratamento da insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção (FE) reduzida. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; FA: fibrilação atrial; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; CDI: cardiodesfibrilador implantável.

débito cardíaco deprimido em repouso, ou aos exercícios somados a um contexto de FEVE assumida como preservada ($\geq 50\%$ para a maioria dos autores). Entretanto, a etiologia e a fisiopatologia subjacentes à síndrome, determinam um espectro fenotípico bastante variado,²⁴³ fato que também dificulta uma uniformização dos critérios diagnósticos para a ICFe.²⁴⁴ Adicionalmente, temos que assumir também que as comorbidades são altamente prevalentes nesses pacientes e estão relacionadas à disfunção ventricular e vascular, bem como a prognóstico clínico,²⁴⁵ necessitando, muitas vezes, de tratamento específico. Tais considerações ajudam a explicar porque os ensaios clínicos desenhados para o tratamento da ICFe falharam em demonstrar os mesmos benefícios em desfechos clínicos alcançados pelos estudos que alocaram a população com FEVE reduzida.

As evidências dos resultados dos estudos em tratamento para a ICFe podem ser lidas sob o ponto de vista de redução de desfechos de mortalidade, hospitalização ou melhora dos sintomas.

8.2. Evidências em redução da mortalidade

A maioria dos ensaios clínicos recentes tem como objetivo principal o desfecho composto de redução da mortalidade e/ou da hospitalização. Nenhum estudo demonstrou efeito estatisticamente convincente na redução da mortalidade como desfecho isolado.²⁴⁶⁻²⁴⁸ Apesar de recente metanálise²⁴⁹ ter demonstrado benefício do uso de BB sobre mortalidade total e cardiovasculares, estes resultados foram baseados em apenas três ensaios clínicos ($n = 1.046$ pacientes) de pequeno porte.²⁵⁰ Em análise *post hoc* que estudou variações regionais do ensaio clínico TOP-CAT,^{248,251} o tratamento com espironolactona nas Américas causou redução estatisticamente significativa de 26% da mortalidade cardiovascular, enquanto nos pacientes alocado na Rússia e na Geórgia não se observou tal efeito.

8.3. Evidências em redução das internações hospitalares

Apesar de baseado em resultados de desfechos secundários, alguns estudos com IECAs e BRAs alcançaram resultados

favoráveis. O estudo PEP-CHF (*Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*),²⁴⁷ utilizando perindopril vs. placebo e uma população idosa com FEVE $\geq 45\%$, demonstrou redução do risco relativo para internação por IC de 37% no primeiro ano do estudo, porém este benefício não se sustentou até o período final de seguimento de 2,1 anos. Já o estudo CHARM-Preserved,²⁴⁶ alocando população de 3.025 pacientes com FEVE $\geq 40\%$, verificou redução significativa do risco de hospitalização por IC em 26% no grupo que recebeu candesartan vs. placebo. No entanto, outro ensaio clínico utilizando um BRA, o I-PRESERVED,²⁵² não demonstrou o benefício neste desfecho com o uso de irbesartana. A espironolactona foi testada contra placebo em pacientes com ICfEp no estudo TOP-CAT.²⁴⁸ O benefício foi conseguido às custas de uma elevação da taxa de hiperpotassemia, mas sem determinar risco de desfecho clínico sério ou necessidade de terapia de substituição da função renal. O estudo de variações regionais do TOP-CAT também demonstrou benefício clínico do uso de espironolactona sobre hospitalizações por IC apenas nos pacientes arrolados na América do Norte e América Latina.²⁵¹

8.4. Evidências em benefício dos sintomas e na capacidade de exercício

O tratamento dos fatores etiológicos e morbidades tem impacto reconhecido sobre sintomas e indicadores de qualidade de vida, basicamente utilizando IECA, diuréticos e BRA.^{247,253,254} Existem ainda evidências de que o treinamento físico pode melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida.^{181,255-257} O estudo Ex-DHF (*Exercise training in Diastolic Heart Failure*)¹⁸¹ demonstrou que o exercício combinado supervisionado por 3 meses melhorou o consumo de pico de oxigênio.

8.4.1 Manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada considerando os fenótipos mais comuns e as comorbidades

Os resultados de estudos mais bem desenhados para os diferentes fenótipos fisiopatológicos e clínicos ainda são aguardados, mas a abordagem conjunta desses perfis de apresentação clínica, em relação às morbidades, tem sido sugerida.^{258,259} A proposição de fenótipos por apresentação clínica²⁴³ considera as seguintes variações:

- Fenótipo I: paciente com elevação da pressão de enchimento do VE induzido prioritariamente ao exercício, remodelamento atrioventricular, dispneia ao exercício e níveis séricos de peptídeo natriurético normal ou levemente elevado.
- Fenótipo II: paciente que se apresenta congesto, com alterações diastólicas e remodelamento cardíaco marcado e com peptídeo natriurético elevado. Este é o fenótipo mais comuns nos ensaios clínicos.
- Fenótipo III: paciente com hipertensão pulmonar e possível remodelamento do coração direito e, eventualmente, sintomas de congestão venosa sistêmica. Neste grupo, não há evidências claras de benefício em desfechos clínicos robustos baseadas em ensaios clínicos randomizados. Existem proposições de algoritmos de tratamento que consideram estes fenótipos e a presença de diferentes comorbidades clínicas, porém estes não apresentam validação científica sólida.²⁵⁹

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Diuréticos de alça ou tiazídicos para diminuir sintomas congestivos	I	B	253
Tratamento de comorbidades como isquemia miocárdica, FA e hipertensão, conforme diretrizes vigentes, para diminuir sintomas ou progressão da doença	I	C	-
Espironolactona para redução de hospitalizações	IIA	B	248,249,251
BRAs para redução de hospitalizações	IIB	B	246,249,252

9. Terapia de ressincronização cardíaca e cardiodesfibrilador implantável

9.1. Terapia de ressincronização cardíaca

A eficácia da TRC está amplamente documentada em diversos ensaios clínicos, com benefícios clínicos inquestionáveis relacionados à melhora de sintomas e da qualidade de vida, redução de admissões hospitalares e melhora da sobrevida.²⁶⁰⁻²⁶⁶ De forma geral, foram incluídos nestes estudos pacientes com IC sintomáticos apesar da terapia medicamentosa otimizada, com disfunção sistólica grave (FEVE $< 30\%$ ou $< 35\%$) e distúrbios de condução intraventricular com duração do complexo QRS > 120 ms. A resposta individual à TRC, entretanto, é variável, e muitos pacientes podem não se beneficiar desta estratégia de tratamento (denominados "não respondedores" ou "hiporrespondedores"). Diversos estudos, de forma consistente, também definem características clínicas de pacientes "hiperrespondedores", como etiologia não isquêmica, sexo feminino, duração do complexo QRS > 150 ms, padrão típico de BRE, átrios esquerdos de menor volume e IMC < 30 kg/m².²⁶⁷

9.1.1. Padrão de bloqueio de condução intraventricular

Existe consistência na demonstração de que os benefícios clínicos da TRC se restringem àqueles pacientes com IC, disfunção ventricular grave e padrão de BRE.^{65,268,269} Metanálise de cinco ensaios clínicos (CARE-HF, COMPANION, RAFT, MADIT-CRT e REVERSE), envolvendo 6.523 participantes, não demonstrou redução em morte e/ou hospitalização por IC em 1.766 pacientes sem morfologia de BRE (razão de chance – RC de 0,99; intervalo de confiança de 95% 0,82-1,20).²⁷⁰

9.1.2. Duração do complexo QRS

A duração do complexo QRS também exerce um papel relevante na probabilidade de benefício da TRC. Análise de subgrupo do ensaio clínico RAFT não demonstra benefício clínico sobre o desfecho primário (morte ou hospitalização por IC) nos pacientes com duração intrínseca do QRS < 150 ms.²⁶⁴ Em pacientes sem padrão de bloqueio completo de ramo esquerdo, subanálise do estudo RAFT sugere pequena probabilidade de benefício apenas nos pacientes com duração de QRS > 160 ms,²⁶⁹ enquanto que subanálise do estudo MADIT-CRT (*Multicenter Automatic*

Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) sugere incremento no risco de morte e admissão por IC naqueles com QRS < 134 ms.²⁷⁰

9.1.3. Bloqueio atrioventricular

Pacientes com IC e disfunção ventricular sistólica, que têm bloqueio atrioventricular com indicação de marca-passo, têm benefício com TRC (estímulo biventricular) demonstrado em um ensaio clínico randomizado de moderado porte.²⁷¹ Este efeito ocorreu prioritariamente no desfecho clínico de visitas a emergência ou hospitalização por IC. Pacientes com FA sintomática com indicação de ablação atrioventricular também parecem ter benefício sobre morbidade quando recebem estímulo biventricular.^{272,273}

9.1.4. Fibrilação atrial

O benefício da TRC em pacientes com FA persistente ou permanente é atenuado de forma significativa.²⁷⁴ Especula-se que isto se deva a taxa relativamente baixa de estímulo biventricular que se alcançou nestes pacientes na maioria das subanálises de ensaios clínicos. Metanálise de estudos observacionais também demonstram que indivíduos ressinchronizados com FA têm taxa maior de não resposta clínica e aumento do risco de morte.²⁷⁵ Dados de registro clínico sugerem que aqueles que se submetem à ablação atrioventricular podem recuperar em parte os benefícios da TRC, porém esta hipótese não foi ainda comprovada em estudos clínicos prospectivos.²⁷⁶

9.1.5. Marca-passo convencional e/ou cardiodesfibrilador implantável

Estudos preliminares não randomizados sugerem que pacientes com IC e disfunção ventricular esquerda, que tenham marca-passo convencional ou estimulação persistente de CDI, e apresentem piora clínica e/ou ecocardiográfica clara podem ter benefício com *upgrade* para TRC.²⁷⁷⁻²⁷⁹

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo			
TRC para IC sintomática, com FEVE ≤ 35%, em ritmo sinusal, com morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo e duração de QRS ≥ 150 ms, apesar de terapêutica otimizada, para reduzir morbidade e mortalidade	I	A	65,262-269
TRC para IC sintomática, com FEVE ≤ 35%, em ritmo sinusal, com morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo e duração de QRS entre 130-150 ms, apesar de terapêutica otimizada, para reduzir morbidade e mortalidade	IIA	A	65,268,269

Morfologia de bloqueio completo de ramo direito ou bloqueio inespecífico

TRC para IC sintomática, com FEVE ≤ 35%, em ritmo sinusal com morfologia de não bloqueio completo de ramo direito, ou bloqueio inespecífico, e duração de QRS > 160 ms, apesar de terapêutica otimizada	IIB	B	65,268-270
---	-----	---	------------

TRC para IC sintomática, com FEVE ≤ 35%, em ritmo sinusal, com morfologia de não bloqueio completo de ramo esquerdo e duração QRS ≤ 160 ms	III	A	65,268-270
--	-----	---	------------

Bloqueio atrioventricular

TRC para ICFe com indicação de estimulação ventricular por bloqueio atrioventricular avançado, para reduzir morbidade	IIA	B	271-273
---	-----	---	---------

FA

TRC para IC sintomática em classe NYHA III-IV com FEVE ≤ 35% (apesar de terapêutica otimizada), em FA, com duração de QRS ≥ 130 ms e padrão de bloqueio completo de ramo esquerdo, desde que se adote estratégia que garanta a estimulação biventricular	IIB	B	264,274-276
--	-----	---	-------------

Upgrade

TRC para IC sintomática, com FEVE ≤ 35%, que tenham recebido marca-passo convencional ou CDI e evoluam com piora clínica evidente, apesar de terapêutica otimizada, na vigência de alta proporção de estímulo ventricular direito documentada	IIB	B	277-279
---	-----	---	---------

9.2. Cardiversor desfibrilador implantável

A morte súbita é responsável por 30 a 50% dos óbitos dos portadores de IC, e cerca de 80% delas são decorrentes de arritmias ventriculares como taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular (FV).²⁸⁰ É importante ressaltar que o tratamento atual da IC com as drogas antagonistas neuro-hormonais (BB, antagonistas da aldosterona e inibidor da neprilina) exercem efeitos significativos na redução de morte por progressão da IC e também de morte súbita por arritmia ventricular.^{213,281-283} Os maiores preditores de risco para morte súbita são a morte súbita recuperada, a documentação de um episódio de taquicardia ventricular sustentada (TVS) e a presença de disfunção ventricular com fração de ejeção ≤ 35%.²⁸⁴

9.2.1. Cardiversor desfibrilador implantável na prevenção secundária de morte súbita

Vários estudos multicêntricos e randomizados documentaram a efetividade do CDI em reduzir o risco de morte súbita em pacientes de alto risco (prevenção secundária) quando comparados às drogas antiarrítmicas. Os estudos de prevenção secundária contemplaram, em sua maioria, pacientes portadores de miocardiopatia de etiologia isquêmica, que

foram recuperados de morte súbita ou que apresentassem TVS e pacientes com arritmias ventriculares complexas, induzidas por estimulação ventricular no estudo eletrofisiológico. Estudo multicêntrico de moderado tamanho²⁸⁵ e uma análise sistemática dos três principais estudos de prevenção secundária de morte súbita em pacientes com ICFer, totalizando aproximadamente 2.000 pacientes, demonstrou redução de risco relativo médio de morte de 28% ($p < 0,001$).²⁸⁶ Apesar de várias limitações, estas evidências embasam a recomendação de que a terapia com CDI está indicada na prevenção secundária de morte súbita e com custo-efetividade aceitável. Portanto, existe indicação formal de CDI para pacientes com disfunção ventricular recuperados de morte súbita por FV, ou TVS de causa não reversível. Também deve ser indicado para paciente com documentação de TVS estável ou instável. Neste contexto, pode ser considerada prevenção secundária para o paciente que se apresenta com síncope recorrente inexplicada e TVS instável ou FV no estudo eletrofisiológico invasivo, mas que não é candidato ou não responde à terapêutica eletrofisiológica com ablação. Em todas as indicações para prevenção secundária, devemos excluir os pacientes com reduzida expectativa de sobrevida em 1 ano, incluindo os muito idosos, com comorbidades graves, IC avançada e refratária (estágio D – não candidatos à transplante cardíaco). Também não são considerados os pacientes que apresentem arritmias na fase aguda de infarto do miocárdio, com isquemia tratável por revascularização, tempestade elétrica ou indicação de transplante cardíaco iminente.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
CDI para sobreviventes de parada cardíaca devido à fibrilação ou TVS com instabilidade hemodinâmica grave, excluindo-se causa totalmente reversível.	I	A	285,286
CDI na presença de doença cardíaca estrutural e documentação de TVS espontânea estável ou instável	I	B	285,286
CDI na presença de síncope recorrente, clinicamente relevante com indução de taquicardia ventricular instável ou FV no estudo eletrofisiológico invasivo	IIA	C	-
CDI para pacientes com expectativa de vida limitada, com comorbidades graves, pacientes com tempestade elétrica ou na espera de um transplante cardíaco eminente	III	C	-

9.2.2. Cardiversor desfibrilador implantável na prevenção primária de morte súbita

A maioria dos pacientes com disfunção ventricular não se apresenta com critérios de indicação de prevenção secundária de morte súbita com implante de CDI e são potenciais candidatos para prevenção primária de morte súbita. Vários estudos randomizados foram conduzidos com intuito de avaliar o impacto do CDI na prevenção primária de morte súbita em pacientes com IC. O estudo MADIT-II²⁸⁷

randomizou 1.232 pacientes, com cardiopatia isquêmica, FEVE $\leq 35\%$ em um período tardio após o infarto do miocárdio. No seguimento médio de 20 meses, 105 (14,9%) pacientes que receberam CDI morreram, comparados com 97 (19,8%) no grupo de tratamento clínico, com redução de riscos relativo de morte de 31% e absoluto de 6% em favor do CDI (RC = 0,69; $p = 0,016$). Outro estudo importante, que avaliou o impacto do CDI na prevenção primária, foi o SCD-HeFT (*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*).²⁸⁸ Neste estudo, foram randomizados 2.521 pacientes com IC sintomática, em classes funcional II (70%) e III (30%), fração de ejeção $\leq 35\%$, de etiologia isquêmica (52%) e miocardiopatia não isquêmica (48%). Os pacientes foram randomizados para manutenção do tratamento convencional (847 pacientes), associação de amiodarona (845 pacientes) e implante de CDI associado ao tratamento convencional (829 pacientes). O desfecho primário do estudo foi a morte por qualquer causa. Em seguimento médio de 45 meses, ocorreram 244 (29%) mortes no grupo placebo, 240 (28%) no grupo com amiodarona e 182 (22%) no grupo que recebeu CDI. Quando comparado com os grupos placebo ou amiodarona, a terapia com CDI promoveu redução do risco relativo de morte na ordem de 23% (RR: 0,77; $p = 0,007$), com redução de risco absoluto de 7,2%. Os resultados foram semelhantes para ambas as etiologias e não se observou redução de mortalidade com o implante do CDI nos pacientes em classe funcional III.

Cabe ressaltar que alguns estudos tiveram resultados negativos.²⁸⁹ O estudo CABG-Patch (*The Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial*) demonstrou que a indicação rotineira de CDI não reduz mortalidade em pacientes com IAM, fração de ejeção $\leq 35\%$ e ECG de alta resolução positivo quando são submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Os estudos DINAMIT e IRIS demonstraram que o implante muito precocemente CDI após o infarto do miocárdio não reduziu mortalidade.²⁸⁸ Em miocardiopatia não isquêmica, o estudo DEFINITE não demonstrou benefícios do CDI na prevenção primária de mortalidade total, porém observou impacto positivo na redução da morte súbita.²⁹⁰ Recentemente, o estudo DANISH²⁹¹ avaliou o impacto do CDI na prevenção primária de morte súbita em portadores de miocardiopatia de etiologia não isquêmica. Este estudo também não demonstrou benefícios em redução de morte por todas as causas (desfecho primário) e morte cardiovascular (desfecho secundário). Entretanto, após a publicação do estudo DANISH, foram publicadas cinco metanálises, e todas demonstraram redução significativa de mortalidade total e morte súbita cardíaca, principalmente em pacientes com idade inferior a 70 anos e naqueles que receberam ressincronização cardíaca associada.²⁹²⁻²⁹⁶ Neste contexto, a indicação do CDI para prevenção primária na miocardiopatia não isquêmica requer estratificação adicional para detectar os pacientes com maior risco de morte súbita.²⁹⁷ Não devem receber consideração para implante de CDI para prevenção primária de morte súbita os pacientes com baixa expectativa de vida, infarto do miocárdio recente, isquemia miocárdica tratável por revascularização cirúrgica ou percutânea, e comorbidades graves como câncer, IRC avançada, doença pulmonar obstrutiva grave. As evidências para implante de CDI em pacientes com indicação de transplante cardíaco também são limitadas.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
CDI na disfunção sistólica (FEVE $\leq$ 35%) sintomática em classe funcional II-III (NYHA), de etiologia isquêmica, pelo menos 40 dias após infarto e 90 dias após cirurgia de revascularização miocárdica, com terapêutica otimizada e com boa expectativa de vida em 1 ano	I	A	286,287
CDI na disfunção sistólica (FEVE $\leq$ 35%) sintomática em classe funcional II-III (NYHA), de etiologia não isquêmica, com terapêutica otimizada e com mais de 6 meses de evolução	IIA	A	288-295
CDI no infarto do miocárdio com menos de 40 dias de evolução, miocardiopatia isquêmica com indicação de revascularização, miocardiopatia com fração de ejeção $>$ que 35% ou baixa expectativa de vida em 1 ano	III	B	288-290

10. Arritmias comuns na insuficiência cardíaca crônica

10.1. Fibrilação atrial

FA é a arritmia mais comum na IC, independente da função sistólica, levando ao aumento do risco de complicações tromboembólicas, particularmente AVC isquêmico, podendo também levar à exacerbação dos sintomas da IC.²⁹⁸ Pacientes em ritmo sinusal, que desenvolvem FA em sua evolução usualmente pioram da IC.²⁹⁹ A FA pode piorar os sintomas da IC por vários mecanismos: redução do débito cardíaco pela perda da sístole atrial; aumento do consumo de oxigênio (VO_2) pelo miocárdio e redução da perfusão coronariana nos períodos de maior FC; ativação neuro-humoral; e piora da função sistólica pela resposta ventricular acentuada. Situação diferente é a do paciente que desenvolve IC devido à FA, com resposta ventricular rápida (usualmente $>$ 150 bpm), entidade denominada “taquicardiomiopatia”, de prognóstico mais favorável com a correção da FA.³⁰⁰

Alguns aspectos necessitam ser considerados em pacientes com IC que apresentam FA, especialmente quando se faz o primeiro diagnóstico do episódio de FA ou ela é paroxística.²⁹⁸

- Identificação de causas corrigíveis: distúrbios eletrolíticos, disfunção tireoidiana, doença valvar mitral, hipertensão arterial não controlada, infecção, uso abusivo de álcool e isquemia miocárdica.
- Necessidade de controle da FC.
- Necessidade de controle do ritmo cardíaco.
- Avaliação do risco de AVC e necessidade de anticoagulação.

A FC ideal em pacientes com FA e IC ainda é motivo de debate, mas especialistas sugerem frequência entre 60 e 100 bpm,³⁰¹ podendo ser aceitável até o limite de 110 bpm.³⁰² FC $<$ 70 bpm pode estar associada a pior prognóstico,³⁰³ e este achado pode explicar, em parte, porque BB utilizados

em dose máxima podem não reduzir a mortalidade na IC em pacientes com FA.^{303,304} Existe intensa controvérsia sobre a segurança do uso da digoxina em pacientes com FA, embora este fármaco seja eficaz para a redução da frequência ventricular.²³² Devemos considerar que todas as análises que apontam risco com uso de digoxina são baseadas em estudos observacionais ou análise *post hoc* de ensaios clínicos, o que limita significativamente a qualidade da evidência. Subanálise recente de grande ensaio clínico sugere que níveis séricos de digoxina acima de 1,2 ng/mL estão associados com risco aumentado de morte em pacientes com IC e FA.²³³

Em pacientes com IC, a estratégia de controle do ritmo não se mostrou superior à do controle da frequência, na redução da mortalidade e da morbidade.³⁰⁵ A cardioversão elétrica de urgência só é indicada se houver deterioração hemodinâmica; caso contrário podem se realizar o tratamento da IC e o controle da FC, antes de uma possível cardioversão. Não é raro, nesta situação, a reversão espontânea para ritmo sinusal, com a compensação clínica do paciente. A estratégia de controle do ritmo é melhor reservada para pacientes com causas secundárias reversíveis (por exemplo: hipertireoidismo), ou fatores precipitantes óbvios, como uma infecção. A amiodarona é eficaz para reverter quimicamente a FA para ritmo sinusal, reduzir os paroxismos de FA e ajudar na manutenção do ritmo sinusal, após a reversão espontânea ou elétrica.^{306,307}

A eficácia e a segurança da ablação por cateter no átrio e veias pulmonares, como estratégia de controle do ritmo na IC, ainda são controvertidas, embora estudos recentes demonstrem potenciais benefícios clínicos relevantes. Metanálise que incluiu 914 pacientes com disfunção ventricular demonstrou melhora da FEVE e capacidade funcional.³⁰⁸ Recentemente, o estudo CASTLE-AF (*Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation*), ensaio clínico randomizado que arrolou 363 pacientes com disfunção de VE (FEVE $<$ 35%), FA paroxística ou persistente com implante de CDI/TRC mostrou benefícios clínicos em desfechos duros sem precedentes, com redução em mortalidade total, mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.³⁰⁹ Trata-se, entretanto, de estudo de pequeno porte, conduzido por grupos especializados com ampla experiência na técnica, que pode não ter reprodutibilidade se aplicado em grande escala.

Pacientes com FA e IC sempre devem ser estratificados para o risco de eventos tromboembólicos e eventos hemorrágicos. Para este fim, sugerimos o uso dos escores $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ e HAS-BLED .^{310,311} Por definição, todo paciente com IC e FA terá escore $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ igual a 1, e muitos terão comorbidades associadas que incrementam o risco de embolia. Desta forma, a maioria destes pacientes tem indicação de anticoagulação oral crônica. Diretrizes internacionais e brasileiras^{312,313} sobre o tratamento da FA estão disponíveis e detalham as estratégias para prevenção de eventos tromboembólicos. Metanálise recente sugere que o benefício adicional dos anticoagulantes de ação direta (DOACs, a saber: rivaroxabana, apixabana e dabigartana) em pacientes com IC é semelhante ao benefício naqueles sem IC, tornando-se excelente opção neste cenário,^{314,315} exceto em pacientes com próteses mecânicas valvares³¹⁶ e com estenose mitral reumática.

Diretrizes

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Controle de frequência cardíaca			
Betabloqueador via oral como primeira opção para controle de FC em pacientes eurolêmicos e em classe funcional I-II da NYHA.	I	A	302
Digoxina para controle de FC em pacientes com FA sintomáticos, apesar de terapêutica otimizada (incluindo BB ou quando betabloqueador não é tolerado ou contraindicado)	IIA	B	303
Ablação do nó AV para controle da FC, em pacientes não responsivos ou intolerantes às medicações empregadas (pacientes ficarão dependentes de marca-passo e TRC pode ser considerada; ver recomendações no quadro do item 9.1.5)	IIB	B	304
Nível de Evidência			
Amiodarona antes e após a cardioversão elétrica com sucesso, para manter o ritmo sinusal	IIA	B	-
Ablação da FA (paroxística ou persistente) para restaurar o ritmo sinusal em pacientes sintomáticos, intolerantes ou irresponsivos a drogas antiarrítmicas, para redução de morbidade e mortalidade	IIA	B	307,308
Cardioversão elétrica ou farmacológica com amiodarona, para melhora adicional dos sintomas de IC, em pacientes persistentemente sintomáticos, apesar do tratamento ideal para a IC e com FC controlada	IIB	B	306
Nível de Evidência			
Uso dos escores CHA ₂ DS ₂ -VASc e HAS-BLED para estimar o risco tromboembólico e de sangramento, respectivamente, associado ao uso de anticoagulantes orais	I	B	312,313
Uso de anticoagulante oral quando o escore CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2, independente da estratégia usada (controle frequência ou ritmo)	I	A	314,315
Uso de anticoagulante oral quando o escore CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1, independente da estratégia usada (controle frequência ou ritmo)	IIA	C	-

10.2. Arritmias ventriculares

Arritmias ventriculares são comuns em pacientes com IC, podendo ser fonte de sintomas (palpitações, dor torácica, tontura e síncope), causar de morte súbita (taquicardia ventricular e FV) e contribuir para a progressão da disfunção ventricular. Diversos estudos têm encontrado associação entre densidade de extrassístoles ventriculares e ocorrência de disfunção ventricular esquerda,³¹⁷ enquanto que a redução da densidade de extrassístoles após ablação esteve associada ao aumento da fração de ejeção.³¹⁸ Apesar de não

se reconhecerem limites precisos que indiquem benefício terapêutico, a ocorrência de grande carga de extrassístoles (> 24%) foi independentemente associada a maior risco de taquicardiomiopatia.³¹⁷

Além da presença de extrassístoles, outros marcadores podem contribuir para a identificação de pacientes com risco aumentado de morte súbita; neste aspecto, a relação entre a presença de disfunção ventricular esquerda grave (FEVE < 35%) e a ocorrência de morte súbita tem sido amplamente documentada. Deve-se notar, entretanto, que até 24% dos pacientes com morte súbita e disfunção ventricular esquerda podem não ter causas arrítmicas detectadas em monitoramento de CDI para o óbito.³¹⁹ Já em pacientes com ICfEp, estima-se que a morte súbita seja causa de óbito em 10 a 30% dos casos.³²⁰ É interessante notar que o benefício do CDI parece persistir mesmo em pacientes que recuperam parcialmente a função ventricular no seguimento, segundo subanálise *post hoc* do estudo SCD-HeFT.³²¹

A abordagem dos pacientes com IC e arritmias ventriculares deve ter início com a identificação e a correção de distúrbios eletrolíticos e metabólicos, bem como a retirada de medicações com potencial arritmogênico. Deve-se reconhecer que a principal conduta terapêutica nestas condições é a administração das medicações apropriadas para o tratamento da IC, com as associações e as doses prescritas, de acordo com as recomendações atuais. Particularmente, o uso de BB, de antagonistas do receptor mineralocorticoide e da associações acubitril-valsartana esteve associado a menor chance de morte súbita.^{213,283,322} De fato, tem sido descrita a redução da frequência de morte súbita com a implementação de tratamento medicamentoso adequado.³²² O uso de antiarrítmicos é de valor limitado; o único agente correntemente considerado aceitável é amiodarona, embora existam dúvidas sobre sua segurança em pacientes com classe funcional III da NYHA.²⁸⁸ A administração de amiodarona a pacientes com IC não reduz a chance de morte súbita, mas pode aliviar sintomas e reduzir a frequência de disparos de cardiodesfibriladores.³²³ A ablação de arritmias por radiofrequência pode ser útil para pacientes com sintomas limitantes apesar de tratamento medicamentoso, para reduzir a frequência de disparos de cardiodesfibriladores ou para pacientes com arritmias ventricular sustentada frequente ou incessante.³²⁴

11. Comorbidades na insuficiência cardíaca

11.1. Doença arterial coronariana

A doença aterosclerótica das artérias coronárias (DAC) é a principal causa de IC em todo mundo, incluindo o Brasil.^{15,325} A isquemia miocárdica participa diretamente da fisiopatologia da disfunção sistólica, bem como das alterações das fases da diástole e, portanto, da ICfEp.^{326,327} A reversão da isquemia, com procedimentos de revascularização miocárdica, deve ser sempre considerada em pacientes com IC.³²⁸⁻³³⁰ A avaliação não invasiva de DAC e/ou isquemia ajuda na avaliação diagnóstica, prognóstica e no planejamento terapêutico.³³¹⁻³³³ A escolha do método desta avaliação depende de vários fatores, mas também da disponibilidade e da experiência

de cada centro. Diversas opções de acurácia semelhante podem ser consideradas na estratégia de investigação de cardiopatia isquêmica, incluindo ecocardiograma de estresse, cintilografia miocárdica e RMC com estresse farmacológico e infusão de gadolínio. A angiotomografia de artérias coronárias e a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) também podem ser alternativas em casos e cenários selecionados. Cinecoronariografia pode ser fundamental para diagnóstico, quantificação e definição anatômica da circulação coronária, particularmente no paciente que se apresenta com angina pectoris típica e naqueles com alterações em exames não invasivos de avaliação de isquemia miocárdica.³³⁴

A revascularização coronária é o tratamento cirúrgico ou percutâneo mais frequentemente indicado nos pacientes com IC, refletindo a elevada prevalência de DAC em associação com a IC. Grande parte das recomendações de tratamento de revascularização neste cenário deriva-se de estudos clínicos observacionais (*Coronary Artery Surgery Study*) e estudos randomizados (*VA Coronary Arter yBypass Surgery Cooperative Study*) realizados nos anos 1980 e 1990, em que o tratamento medicamentoso não contava com os bloqueadores neuro-hormonais atuais.³³⁵⁻³³⁷ No entanto, indicações consensuais derivadas principalmente dos resultados desses estudos ainda persistem.

Desta forma, recomenda-se a revascularização coronária cirúrgica ou percutânea para pacientes com IC e angina persistente e limitante, apesar do tratamento medicamentoso otimizado (classes III e IV da *Canadian Cardiovascular Society*), em portadores de DAC grave multiarterial, com anatomia coronária adequada à revascularização. Recomenda-se também a revascularização do miocárdio, visando reduzir morte cardiovascular e hospitalizações cardiovasculares, em pacientes com disfunção ventricular esquerda e lesão obstrutiva significativa (> 50%) do tronco da coronária esquerda, com expectativa de vida acima de 1 ano, com boa capacidade funcional.

Em pacientes com DAC grave e ICFer que não se enquadrem nas situações acima, o tratamento pode ser embasado nos resultados do estudo STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*), em que pacientes com FEVE ≤ 35%, passíveis de revascularização e sob tratamento medicamentoso moderno, foram randomizados para estratégia com ou sem revascularização cirúrgica.^{329,330} Os resultados iniciais do estudo STICH demonstraram que a cirurgia de revascularização miocárdica reduziu o desfecho combinado de morte cardiovascular e hospitalização cardiovascular, mas sem redução significativa na mortalidade total. Resultados mais recentes, de 10 anos de seguimento do estudo, observaram redução de 28% na morte por qualquer causa ou hospitalização cardiovascular, reforçando os resultados iniciais e consolidando o benefício da revascularização nesta população.³³⁸

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Diagnóstico			
Avaliação por imagem não invasiva em pacientes com ICFer com alto risco para DAC, para confirmar e quantificar o grau de acometimento isquêmico miocárdico	I	B	331,332

Cinecoronariografia em pacientes com IC e sintomas de angina de peito ou equivalente anginoso	I	C	-
Cinecoronariografia em pacientes com IC, sem sintomas sugestivos de DAC, mas com exames de imagem não invasivos sugestivos de DAC/isquemia miocárdica	I	C	-
Cinecoronariografia em pacientes com IC FEVE ≤ 35%, sem angina, porém de alto risco para DAC	IIA	C	-
Tratamento (revascularização)			
Revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica nos pacientes com IC e FEVE ≤ 35%, quadro de angina de peito limitante (classe III a IV) ou lesão de tronco de coronária esquerda (> 50%), com anatomia coronariana favorável para o procedimento escolhido	I	B	335-337
Revascularização miocárdica cirúrgica se critérios de elegibilidade do estudo STICH (IC, FEVE ≤ 35%, sem angina limitante ou lesão de tronco de coronária esquerda, mas com lesões passíveis de revascularização cirúrgica)	I	B	329,330,338
Revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica em pacientes com IC e FEVE ≤ 35%, sem angina de peito, mas com anatomia coronariana favorável para o procedimento escolhido e isquemia/reversibilidade documentada em exames não invasivos	IIA	C	-

11.2. Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) desempenha papel significativo no desenvolvimento da IC.³³⁹⁻³⁴¹ Dois estudos clínicos observacionais (n = 4.408) demonstram que a incidência ajustada de IC aumentou 1,6, 2,2 e 2,6 vezes naquelas com média de PAS entre 120 e 139 mmHg, 140 e 159 mmHg e ≥ 160 mmHg, respectivamente (usando como grupo de referência pacientes com PAS < 120 mmHg). Para pacientes hipertensos adultos e com alto risco para doença cardiovascular, evidências apoiam o tratamento mais intensivo com medicação anti-hipertensiva.^{342,343} O estudo SPRINT, cujo objetivo foi a redução da PAS < 120 mmHg, diminuiu em 25% o desfecho composto de progressão de eventos cardiovasculares.³⁴⁴ A incidência de IC, um dos objetivos primários, também teve significativa redução de 38% (Hazard Ratio – HR de 0,62; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% 0,45–0,84). Metanálises de estudos clínicos mostraram benefícios similares sobre a incidência de IC com redução mais intensa dos níveis pressóricos,^{345,346} mas as informações procedentes de estudos que, aleatoriamente incluíram participantes com diferentes níveis de PA, são mais limitadas.³⁴⁷

Não existem estudos clínicos delineados para definir metas pressóricas em pacientes com IC e que permanecem hipertensos. Parece razoável preconizar que, neste cenário, devamos buscar metas de pressão semelhantes àquela em indivíduos com alto risco para doença cardiovascular (PAS < 120 a 130 mmHg).¹⁴⁰

Diretrizes

Cabe pontuar que hipertensão resistente é incomum na presença de disfunção sistólica grave de VE em tratamento farmacológico otimizado. Como primeira linha do tratamento anti-hipertensivo na IC, deve-se buscar o uso de terapia tripla (IECAs, BB e antagonistas dos receptores mineralocorticóides) em doses plenas testadas nos grandes ensaios clínicos de IC (ver recomendações no item 7.1 da IC Crônica). A troca de IECA para a associação sacubitril/valsartana em pacientes elegíveis para esta estratégia também pode ajudar no controle pressórico, considerando-se o efeito anti-hipertensivo adicional deste fármaco.²¹³ Anlodipino e hidralazina são fármacos testados em pacientes com IC e também podem auxiliar no controle pressórico.^{238,348} Alguns grupos farmacológicos não devem ser utilizados no controle de pressão em pacientes com IC, como bloqueadores do canal de cálcio não diidropiridínicos e bloqueadores alfa-adrenérgicos.³⁴⁹⁻³⁵¹

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
ICFeR			
Diurético tiazídico para hipertensos apesar do uso de combinações de IECA (ou BRA), BB e antagonista mineralocorticoide	I	C	-
Hidralazina ou anlodipina para hipertensos apesar do uso de combinações de IECA (ou BRA), BB, antagonista mineralocorticoide e diurético	I	A	238,348
Bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos (verapamil e diltiazem) no tratamento da HAS, pelo risco de piora da função sistólica	III	C	-
Bloqueadores alfa-adrenérgicos (doxazosina/prazosin) como anti-hipertensivos	III	A	349-351
Classe			
Os anti-hipertensivos na ICFeR podem incluir IECAs, BRAs, BB, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e diuréticos	I	C	-

Existe um paradoxo epidemiológico na relação entre IC e HAS, pois, em cenários de IC avançada, níveis mais baixos da PAS se associam com maior mortalidade. Na subanálise do banco de dados de estudo DIG,³⁵² a mortalidade foi significativamente maior para os pacientes com menor nível de PAS (< 100 mmHg) do que no grupo de referência com PAS de 130 a 139 mmHg. Resultados semelhantes foram relatados pelo Val-HeFT *Valsartan Heart Failure Trial*, no qual os pacientes no quartil mais baixo da PAS ≤ 110 mmHg apresentaram o quadro de IC mais grave com aumento significativo da mortalidade, assim como de internação por IC do que os pacientes nos quartis superiores da linha de base com PAS média 130 mmHg.³⁵³ Nestes pacientes, a PAS mais elevada pode ser um marcador da capacidade do VE em gerar volume sistólico efetivo, ou melhor débito cardíaco. Nestes casos, o tratamento deve ser individualizado e com adequação.

11.3. Insuficiência mitral

Pacientes com miocardiopatia dilatada e ICFeR podem desenvolver insuficiência mitral (IM) secundária, em que os folhetos valvares e cordoalhas são estruturalmente normais, e a regurgitação mitral resulta de alterações da geometria do VE, que se torna globoso com o remodelamento progressivo, com afastamento dos músculos papilares, estiramento das cordoalhas e falha na coaptação dos folhetos valvares.³⁵⁴ Neste contexto clínico, a IM secundária moderada à grave é considerada uma doença do músculo cardíaco, sendo marcador de mau prognóstico.³⁵⁵ Apesar disto, não há evidências científicas sólidas até o momento que indiquem que a intervenção cirúrgica de redução da IM funcional na ICFeR associe-se com aumento da sobrevida em comparação ao tratamento clínico conservador, além de ser um procedimento com elevada mortalidade.^{356,357} Quando existe indicação formal de revascularização miocárdica cirúrgica, pode-se considerar a abordagem cirúrgica da valva mitral, desde que fique documentada presença de IM grave sintomática, a despeito de tratamento clínico otimizado. Neste sentido, fármacos, como IECA e BB, bem como TRC, são eficazes em reduzir a intensidade da regurgitação mitral e seu impacto clínico.³⁵⁸⁻³⁶⁰ O impacto do tratamento cirúrgico concomitante da IM moderada em pacientes que se submetem à revascularização miocárdica cirúrgica é menos documentado.³⁶¹ A abordagem de reparo transcaterter é uma opção de menor risco, mas de eficácia inferior ao reparo cirúrgico, no que diz respeito ao grau de IM residual em médio prazo.³⁶² Ainda que existam relatos indicando efeitos positivos sobre sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida, ainda não há evidência sólida de melhora na sobrevida com estratégias percutâneas.³⁶³⁻³⁶⁶

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Tratamento clínico otimizado da IC para reduzir intensidade da IM funcional	I	B	358-360
Reparo valvar mitral cirúrgico (troca ou plastia) associado, quando existe indicação formal de revascularização miocárdica, para pacientes com IM secundária grave, apesar de tratamento clínico otimizado	IIA	C	-
Reparo valvar mitral cirúrgico (troca ou plastia) isolada, para pacientes com FEVE > 30%, risco cirúrgico baixo, IM secundária grave sintomática e refratária, apesar de tratamento clínico otimizado (incluindo TRC, se indicada)	IIB	C	-
Reparo valvar mitral percutâneo com MitraClip®, para pacientes com FEVE > 30%, risco cirúrgico elevado, IM secundária grave sintomática e refratária, apesar de tratamento clínico otimizado (incluindo TRC, se indicada)	IIB	B	362-366

11.4. Estenose aórtica

Levando em conta a alta mortalidade observada na história natural dos pacientes com IC, associada à estenose aórtica crítica, que não submetidos a tratamento cirúrgico, deve-se

considerar a troca valvar cirúrgica para aqueles com risco de mortalidade associada ao tratamento cirúrgico não maior que 10%.³⁶⁷⁻³⁶⁹ Mais recentemente, estudos prospectivos têm mostrado bons resultados com o implante transcater de valva aórtica (TAVI) em pacientes com estenose aórtica crítica que são julgados de alto risco operatório ou inoperáveis.³⁶⁹⁻³⁷²

O cenário clínico que pode ocorrer na IC com redução da FEVE e gera dúvida no encaminhamento terapêutico é a presença de estenose aórtica chamada de "baixo fluxo e baixo gradiente" (área valvar < 1 cm², FEVE habitualmente < 40%, com gradiente de pressão média transvalvar < 40 mmHg). Nestes indivíduos, a ecocardiografia sob estresse com dobutamina em baixas doses pode ser considerada, visando diferenciar os pacientes com estenose aórtica moderada daqueles com estenose grave verdadeira, além de permitir a identificação de reserva contrátil ventricular esquerda, que é marcador prognóstico nestes casos.³⁷³ Pacientes com estenose aórtica grave verdadeira podem ter benefício substancial com procedimentos intervencionistas cirúrgicos ou percutâneos.^{373,374}

11.5. Dislipidemias

A redução dos níveis de lipoproteína de baixa densidade-colesterol (LDL-c) leva à queda no risco cardiovascular e à menor mortalidade por doença aterosclerótica na população geral. Entretanto, isto não pode ser extrapolado indiscriminadamente às outras cardiopatias. O tratamento agressivo com estatinas reduz o risco de desenvolvimento de IC em pacientes sob risco, ou seja, em estágio A.^{121,375-377} Assim como na obesidade, existe relação inversa entre níveis elevados de LDL-c e menor mortalidade em pacientes com IC.³⁷⁸ Tal fato é claro em pacientes com IC de etiologia não isquêmica. Ensaios clínicos controlados mostraram que o uso de estatinas não interferiu em mortalidade nos pacientes com IC.³⁷⁹⁻³⁸¹ Metanálises corroboram este achado.³⁸² Portanto, não há evidência que dê embasamento ao uso rotineiro de estatinas ou outro tratamento hipolipemiante em pacientes com IC clinicamente manifesta. Abre-se exceção àqueles com DAC aterosclerótica conhecida e ativa e sob uso das estatinas. Deve-se ressaltar que o uso de estatinas é uma medida que visa à redução de mortalidade em médio e longo prazos, ou seja, fora do escopo em pacientes em estágio D de IC. Estudo multicêntrico mostrou relação direta entre os níveis de pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) e mortalidade em pacientes com IC. Todavia, até o presente momento, não há evidências que favoreçam o uso dos inibidores da PCSK9 em pacientes com IC.³⁸³

11.6. Obesidade e caquexia

Cerca de 29% a 40% dos pacientes com IC estão em sobrepeso, e 30% a 49% são obesos, com prevalência significativamente maior para pacientes com ICFe em comparação com ICFe.^{2,339,384,385} O excesso de peso está associado a alterações hemodinâmica e anatômica do sistema cardiovascular, e evidências recentes sugerem sua relação com alterações metabólicas, inflamatórias e hormonais, como a resistência à insulina que pode, em parte, potencializar a ligação entre obesidade e IC.³⁸⁶ O tratamento deve ser conduzido conforme recomendado em diretrizes nacionais e internacionais, sobre prevenção

de doenças cardiovasculares.^{387,388} No entanto, não existem estudos prospectivos com evidências de que o IMC mais alto é definitivamente deletério e de que a perda de peso seria benéfica ou segura em ICFe, embora possa ser recomendável para alívio de sintomas e controle de fatores de risco.^{2,339} A relação da obesidade como fator desencadeante ou agravante de doença cardiovascular, particularmente na IC, nem sempre é clara. Como referido anteriormente, diversos estudos observacionais sugerem a existência de um fenômeno caracterizado como "paradoxo da obesidade" nos pacientes com IC. IMC entre 30 e 35 kg/m² em pacientes com IC se associam paradoxalmente com menor mortalidade e taxas de hospitalização quando comparados aos pacientes com IMC considerados normais.¹⁵⁴ Outros estudos sugerem distribuição em forma de "U" para a relação entre mortalidade e IMC nos pacientes com IC, em que a máxima mortalidade ocorre em pacientes com caquexia (IMC < 20 kg/m²) e mortalidade comparativamente mais baixa nos pacientes com IMC nas faixas do normal, sobrepeso e obesidade leve (entre 20 e 35 kg/m²), voltando a se verificar aumento da mortalidade quando o IMC ultrapassa 35 kg/m.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Considerando a natureza observacional destas pesquisas e a ausência de estudos prospectivos de intervenção neste cenário, os integrantes da diretriz não recomendam orientações formais de dieta para pacientes com sobrepeso e obesidade leve, com objetivo de alterar a evolução da síndrome. Parece razoável propor que, em indivíduos em risco de desenvolver IC, deva-se buscar a manutenção de peso adequado por dieta saudável e que, na coexistência de IC e obesidade mórbida (IMC > 40 kg/m²), devamos almejar redução de peso com o uso de estratégias preconizadas em diretrizes internacionais. Relatos de casos e pequenas séries sugerem que diferentes modalidades de cirurgia bariátrica podem ser seguras em pacientes selecionados com disfunção ventricular grave, desde que realizada por equipes multiprofissionais altamente treinadas.^{155,156} As preparações para perda de peso contendo sibutramina ou derivados da efedrina podem contribuir para o desenvolvimento de IC e devem ser evitadas.

A caquexia diagnosticada como perda de peso não edematoso involuntária, ≥ 6% do peso corporal total nos últimos 6 a 12 meses³⁸⁷⁻³⁸⁹ ocorre em cerca de 5 a 15% dos pacientes com IC, especialmente aqueles com ICFe em um estado de doença mais avançado.^{154,388} Esta complicação grave está associada a sintomas mais intensos e capacidade funcional reduzida, hospitalizações mais frequentes e menor sobrevida. Os tratamentos potenciais podem incluir estimulantes de apetite, treinamento de exercícios e agentes anabolizantes, incluindo testosterona, em combinação com a aplicação de suplementos nutricionais e intervenções anticatabólicas, embora nenhuma destas estratégias tenha eficácia comprovada, e sua segurança seja desconhecida.^{390,391}

11.7. Diabetes melito

Disglucemia e diabetes melito são muito comuns na IC. O diabetes melito é sabidamente um fator de risco para IC, independentemente da presença de DAC.^{2,37,392} Embora a relação entre glicemia e IC seja incerta,³⁹³ a incidência de IC é duas a quatro vezes maior em diabéticos. Aproximadamente 12% dos diabéticos têm IC^{394,395} e, naqueles em faixas etárias mais avançadas, a

Diretrizes

incidência chega a 22%.³⁹⁶ Ainda existe incerteza se o controle glicêmico rigoroso altera o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com IC,^{37,126,397-399} embora novas evidências sugiram benefícios de fármacos específicos (como a empaglifozina).

Metformina é segura e deve ser a droga de escolha para controle de diabetes melito na IC, mas é contraindicada nos pacientes com insuficiências renal e/ou hepática graves.⁴⁰⁰⁻⁴⁰² Insulina, requerida para diabetes melito tipo 1 e para tratar hiperglicemia sintomática no diabetes melito tipo 2, é potente retentor de sódio, pode levar à retenção de líquidos e à piora da IC. Sulfonilureias não se associaram à piora da IC, mas devem ser usadas com cautela, pelo risco de hipoglicemia.^{398,400-403} Tiazolidinedionas (glitazonas) causam retenção de sódio e água, e elevam o risco de piora e de hospitalizações por IC, não sendo recomendadas.^{404,405} Inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4; gliptinas) estimulam a liberação de insulina e podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e piorar a IC. Em pacientes com diabetes melito 2 com história ou sob risco de eventos cardiovasculares, a saxagliptina associou-se a maior taxa de hospitalização por IC.⁴⁰⁶ As demais gliptinas (sitagliptina, alogliptina e linagliptina), no entanto, não provocaram aumento nas hospitalizações por IC.⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹ O estudo EMPA-REG OUTCOME comparou a empaglifozina, um inibidor do transportador de sódio glicose (SGLT-2), ao placebo em diabetes melito tipo 2 com doença cardiovascular estabelecida, demonstrando redução no desfecho primário composto de morte cardiovascular, infarto e AVC não fatais.¹²⁵ Houve surpreendente redução nas hospitalizações por IC (número necessário para tratar – NNT de 35 em 3 anos) com efeitos consistentes observados em subgrupos definidos, como em pacientes com ou sem IC prévias.⁴¹⁰ Já a canaglifozina, outro inibidor SGLT-2, embora associada à redução de 14% do desfecho primário composto por morte cardiovascular, IAM não fatal e AVC não fatal, provocou aumento significativo no número de amputações (ao nível do hálux e metatarsos) e fraturas ósseas.⁴¹¹

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
A metformina deve ser droga de primeira escolha para pacientes com diabetes melito 2 e IC	I	B	400,401
As sulfonilureias podem ser utilizadas nos pacientes com diabetes melito 2 e IC, mas podem causar hipoglicemia	II B	B	398,400,403
A alogliptina e a linagliptina devem ser usadas com cautela em pacientes com diabetes melito 2 e IC	II B	B	408,409
A saxagliptina e as tiazolidinedionas (glitazonas) são contraindicadas aos pacientes diabetes melito 2 com IC	III	A	404-406

11.8. Doenças da tireoide

Tanto o hipertireoidismo quanto hipotireoidismo podem causar IC. Isso justifica o rastreamento de tireoideopatias em todos pacientes com IC. Cerca de 12% dos pacientes com IC têm alteração na função tireoidiana. Quando em uso de amiodarona, este número se eleva para cerca de 40% dos pacientes,

devido à presença do iodo na composição do medicamento. Em termos prognósticos, níveis séricos do hormônio estimulante da tireoide (TSH) > 10 uUI/mL ou TSH < 0,1 uUI/mL estão associados a eventos desfavoráveis, como internação e morte em pacientes com IC. Embora o tratamento do hipotireoidismo não tenha impacto na mortalidade, há redução dos sintomas e aumento da capacidade de exercício.⁴¹² Pacientes em uso de amiodarona devem ter o TSH dosado regularmente (a cada 6 meses). Valores de TSH > 10 uUI/mL devem receber tratamento com reposição de levotiroxina, mesmo que os valores de T4 sejam normais (hipotireoidismo subclínico). Nos casos de hipotireoidismo com indicação de tratamento, deve-se iniciar com dose de levotiroxina de 25 mcg, sempre administrado em jejum. O aumento da dose deve ser de 12,5 a 25 mcg, com dosagem do TSH a cada 4 semanas, com alvo terapêutico de normalização dos níveis séricos de TSH (0,3 a 5 uUI/mL). Nos casos de hipertireoidismo, o tratamento inicial com metimazol 5 a 10 mg ao dia pode ser a escolha, e aconselha-se consulta posterior com endocrinologista para avaliar tratamento definitivo. No hipertireoidismo induzido por amiodarona, deve-se considerar a suspensão da droga, se possível. Se houver FA concomitante, deve-se priorizar o uso de BB para controle da FC.⁴¹³

11.9. Doença renal

IC e IRC frequentemente coexistem, compartilham muitos fatores de risco e interagem piorando o prognóstico de ambas as entidades. IRC é tipicamente definida como taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73 m² ou presença de albuminúria (micro ou macroalbuminúria – 30-300 ou > 300 mg albumina por grama de creatinina urinária, respectivamente).^{414,415} A microalbuminúria é frequente nos pacientes com IC, independentemente da presença de hipertensão ou diabetes, sendo um marcador de mortalidade.^{416,417} Pacientes com grave disfunção renal (TFG < 30 mL/min/1,73 m²) geralmente são excluídos dos grandes ensaios clínicos e há poucas terapias baseadas em evidências nesta população. O termo “piora da função renal” é geralmente utilizado para um aumento > 0,3 mg/dL de creatinina ou queda > 20% na TFG.⁴¹⁸ Estas pequenas alterações podem promover o desenvolvimento e a progressão da IRC e piorar o prognóstico da IC. Aumentos na creatinina durante hospitalizações por IC aguda nem sempre são clinicamente relevantes, especialmente quando acompanhados por apropriada redução da congestão, diurese e hemoconcentração. Grandes aumentos da creatinina (lesão renal aguda) são raros na IC e mais relacionados à associação de diuréticos e outras drogas (aminoglicosídeos, anti-inflamatórios não esteroides e uso de contrastes iodados).⁴¹⁹ Apesar de os bloqueadores do SRAA poderem causar pequenas reduções na TFG em pacientes com IC, seu benefício é muito maior e não se justifica sua suspensão regular na maioria dos cenários clínicos. Grandes elevações na creatinina devem fazer pensar em hipovolemia, estenose de artérias renais e hipercalemia, que frequentemente acompanham a piora renal. Diuréticos, especialmente tiazídicos, mas também de alça, são menos eficazes em pacientes com TFG muito baixas. Drogas com excreção renal (digoxina, heparinas de baixo peso molecular e insulina) necessitam de ajustes das doses se a função renal piorar.^{420,421} Hiperplasia prostática obstrutiva é frequente

em homens mais velhos e pode interferir na função renal, devendo ser excluída em homens com IC que pioram a função renal subitamente. Bloqueadores alfa-adrenérgicos, usados para tratar a hiperplasia, podem causar hipotensão e retenção de sódio e água, não sendo seguros na IC. Nestes casos, os inibidores da 5-alfaredutase são mais indicados.³⁴⁹ Complicações comuns em pacientes com IC que iniciam diálise incluem desidratação e distúrbios eletrolíticos, que podem precipitar angina, hipotensão e arritmias supraventriculares e ventriculares. Uma redução na terapia medicamentosa pode ser necessária, para que a diálise efetiva possa ser realizada, mas as medicações específicas para IC devem ser mantidas para pacientes em hemodiálise,⁴²²⁻⁴²⁵ em especial IECA, BRA e BB. Transplante renal é uma possibilidade em pacientes selecionados com IC e IRC.⁴²⁶⁻⁴²⁸

11.10. Doença pulmonar (doença pulmonar obstrutiva crônica e asma)

Estudo brasileiro descreveu prevalência de 21% de DPOC em pacientes que internam por IC, mas outros autores mostraram que até 50% dos pacientes podem ter coexistência da DPOC. A investigação de doença pulmonar deve ser feita naqueles pacientes que continuam com dispneia, mesmo após otimização da terapêutica para a IC. A realização da prova de função pulmonar deve ser feita quando o quadro de IC estiver compensado, considerando que congestão pulmonar pode causar redução tanto no volume expiratório no primeiro segundo (VEF1) como na capacidade vital forçada (CVF). Em pacientes descompensados, quando há dúvida sobre coexistência de doença pulmonar como causa de dispneia, o uso dos peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP) e de exames de imagem, como o raio X de tórax e o ultrassom pulmonar, ajudam a diferenciar a causa da dispneia. Mesmo na presença de doença pulmonar, o uso dos BB é fundamental no tratamento da IC, reduzindo a mortalidade dos pacientes com coexistência de IC e DPOC. Estudos mostram que mesmo os betabloqueadores não seletivos, como o carvedilol, podem ser usados nos pacientes com DPOC; mas como há queda na função pulmonar com o carvedilol, prefere-se o uso de bloqueadores β 1 seletivos (metoprolol, bisoprolol ou nebivolol) nesse grupo de pacientes.⁴²⁹⁻⁴³¹ Por outro lado, pacientes com asma não costumam tolerar o uso dos BB não seletivos. Nestes casos, deve-se priorizar o uso dos BB seletivos.

11.11. Deficiência de ferro e anemia

Metade dos pacientes com IC têm deficiência de ferro que, nessa população específica, pode ser definida como ferritina sérica < 100 mg/L ou ferritina entre 100 e 299 mg/L com saturação da transferrina < 20%. Todos os pacientes com IC devem ter dosadas a ferritina sérica e a saturação da transferrina. A deficiência de ferro, mesmo sem anemia, está associada a prognóstico pior. A reposição de ferro por via intravenosa mostrou-se eficaz em aumentar a capacidade funcional, melhorar a qualidade de vida e reduzir as hospitalizações tanto em ICfEp quanto em ICfEr.^{62,432,433} Já a reposição oral, mesmo com doses altas, não é melhor que placebo.⁴³⁴ Uma vez detectada a deficiência de ferro, além do ferro intravenoso, os pacientes devem ser investigados para excluir possíveis lesões gastrointestinais como causa da deficiência de ferro por sangramento crônico.

A anemia está presente em aproximadamente um terço dos pacientes com IC e também é associada a pior prognóstico. As causas mais comuns de anemia nos pacientes com IC são anemia da doença crônica, anemia por deficiência de ferro, anemia dilucional e anemia secundária à insuficiência renal. Deve-se sempre investigar a causa da anemia com análise dos índices (tamanho e pigmentação) das hemácias, contagem de reticulócitos, esfregaço periférico, investigação de deficiência de ferro (ferro sérico, ferritina e saturação da transferrina), dosagem de B12 e ácido fólico, e creatinina (avaliação da função renal). O tratamento de causas específicas deve ser implementado, conforme o resultado das investigações. Os estimulantes da eritropoiese, como a darbepoietina, não devem ser indicados, porque não trazem benefícios e aumentam os eventos tromboembólicos.

Recomendação	Classe	Nível de Evidência	Referências
Reposição de ferro por via intravenosa na ICfEr com deficiência de ferro, mesmo na ausência de anemia, para aumentar capacidade de exercício, melhorar qualidade de vida e reduzir hospitalização	Ila	A	62,432,433

11.12. Disfunção erétil

A disfunção erétil acomete parcela significativa dos homens com IC e está associada à redução na qualidade de vida. Os fatores de risco cardiovascular, envolvidos na gênese da IC, também são causas potenciais de disfunção erétil. A própria IC leva à disfunção erétil mediada pela ativação neuro-humoral, capacidade funcional limitada, depressão e pelo uso de medicamentos que potencialmente podem interferir na função sexual (em especial diuréticos tiazídicos, espironolactona, alguns BB e digoxina). Todas estas possíveis causas devem ser buscadas na história clínica, e o tratamento específico deve ser considerado. O tratamento da disfunção erétil pode envolver o uso dos iF5. Sildenafil foi testado em três ensaios clínicos em pacientes com IC compensada, tendo sido eficaz na melhora do desempenho sexual e da qualidade de vida.¹⁹² Esta classe de medicamentos é segura para pacientes em classe funcional I e II da NYHA e para aqueles com capacidade funcional > 5 METs em teste de estresse. O uso concomitante com nitratos é contraindicado devido ao risco de hipotensão. A maioria destes estudos não incluiu pacientes em classe funcional III e IV da NYHA, de forma que se priorizam o tratamento da IC e a melhora das condições clínicas para, então, liberá-los para atividade sexual e uso de fármacos específicos. Por fim, a otimização terapêutica da IC, baseada nas diretrizes, e o tratamento da depressão (comorbidade comum e associada à disfunção erétil) devem ser sempre priorizados, para melhorar a qualidade de vida e o desempenho sexual.⁴³⁵

11.13. Síndrome da apneia do sono

As desordens respiratórias do sono, ou apneia do sono, são alterações muito prevalentes em pacientes com IC, podendo variar de 12 a 55% nos pacientes com disfunção sistólica⁴³⁶ e

até 81% em uma população ambulatorial, incluindo aqueles com e sem disfunção ventricular.⁴³⁷ Vários processos, de uma complexa cadeia de eventos, são compartilhados entre os mecanismos fisiopatológicos da IC e dos distúrbios do sono, podendo promover potencialização de eventos e progressão da doença. Ativação simpática e aumento do perfil inflamatório, associados a uma cascata de estresse oxidativo e disfunção endotelial, são parte dos eventos compartilhados pelas duas situações patológicas.^{438,439}

Os distúrbios do sono podem ser divididos em obstrutivo, central ou misto. A apneia obstrutiva parece ser muito prevalente entre os pacientes com IC, principalmente na classe funcional I/II, uma vez que, nos pacientes com IC avançada, a prevalência da apneia central aumenta.⁴⁴⁰

A determinação correta do diagnóstico entre alterações obstrutivas ou de origem central é fundamental, visto seu impacto no tratamento. Para este diagnóstico, a polissonografia se mostra o exame de escolha. A gradação também se mostra importante, sendo considerado o índice de apneia/hipopneia (IAH) entre 5 a 15 um distúrbio discreto; de 15 a 30, moderado; e acima de 30, grave.^{441,442} O uso de dispositivos para o tratamento de apneia de origem central em pacientes com IC com disfunção sistólica, entretanto, está contraindicado, pois se associou com aumento do risco de morte em grande ensaio clínico recente.⁴⁴³ Embora estudos pequenos sugiram que o uso de estratégias que utilizam pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP e variações) possam ter impacto na qualidade de vida de pacientes com distúrbios ventilatórios obstrutivos, inclusive na IC,⁴⁴⁴ grande ensaio clínico recente não demonstrou benefícios sobre desfechos cardiovasculares duros.⁴⁴⁵ Especialistas sugerem que o benefício possa depender de uso prolongado durante a noite (> 4 horas).⁴⁴⁶

11.14. Câncer

A prevalência concomitante de fatores de risco de câncer e doença cardiovascular, o envelhecimento da população e a maior sobrevida alcançada em ambas as entidades têm contribuído para a maior frequência de pacientes com disfunção ventricular causada ou agravada pelo câncer ou por seu tratamento, bem como para a alta incidência de casos novos de neoplasias em pacientes com IC.⁴⁴⁷ Recomendam-se identificar fatores de risco e comorbidades previamente ao tratamento do câncer. Toda e qualquer agressão prévia ao miocárdio deve ser considerada potencial risco para o desenvolvimento de “miocardiotoxicidade”.⁴⁴⁸ Pacientes com IC têm risco aumentado de câncer e, quando o apresentam, têm prognóstico pior, se comparados aos pacientes com função ventricular normal.⁴⁴⁹ A disfunção ventricular secundária à quimioterapia foi inicialmente descrita como secundária aos fármacos antracíclicos, como a doxorrubicina. Entretanto estendem-se às mais diversas classes farmacológicas, como os agentes alquilantes (ciclofosfamida), os anticorpos monoclonais (trastuzumabe), os inibidores da tirosinaquinase (sunitinibe, sorafenibe e dasatinibe), os inibidores de proteasoma (bortezomibe), os agentes antimicrotúbulos e os antimetabólitos, entre outros. O problema ganha magnitude, uma vez que os esquemas de quimioterapia combinam fármacos com potencial

cardiotóxico, de modo concomitante ou sequencial, somado a outros fármacos não antineoplásicos, mas com potencial para agravar a IC, como os glicocorticoides e os anti-inflamatórios não hormonais.⁴⁵⁰

Técnicas mais antigas de radioterapia sobre o tórax levavam à cardiopatia isquêmica com disfunção diastólica e sistólica, em média a partir do quinto ano após a exposição.⁴⁵¹ O risco de disfunção ventricular se potencializa quando a quimioterapia e a radioterapia são associadas. Outros mecanismos, como a caquexia cardíaca, frequentemente presente no paciente com câncer, podem contribuir para a disfunção ventricular.⁴⁵²

A prevenção rotineira da lesão miocárdica previamente à quimioterapia com IECA ou BB tem sido investigada em trabalhos recentes. O estudo PRADA testou o uso do candesartana e succinato de metoprolol na prevenção primária da cardiotoxicidade por antraciclina, associado ou não a trastuzumabe. Este estudo demonstrou que o uso do candesartana forneceu proteção contra a redução da função ventricular esquerda, o que não foi evidenciado com o uso do metoprolol.⁴⁵³ O estudo CECCY testou o uso do carvedilol em cenário semelhante, mas excluiu pacientes em uso de trastuzumabe e não demonstrou efeito protetor sobre a função ventricular. Observou-se, entretanto, potencial efeito benéfico na redução da lesão miocárdica, uma vez que o uso de carvedilol associou-se a menores níveis de troponina, menor incidência de disfunção diastólica primária e tendência à redução no remodelamento ventricular.⁴⁵⁴ O uso de dexrazoxano para prevenção primária está restrito a subgrupos específicos, nos quais há alto risco de “miocardiotoxicidade”.⁴⁵⁵

O uso de biomarcadores, como os peptídeos natriuréticos tipo B ou a troponina de alta sensibilidade, funciona como indicador de lesão miocárdica ou disfunção inicial, mas não há evidências, até o momento, que embasem a mudança de decisões clínicas exclusivamente sob seus resultados.⁴⁵⁵ Os diversos métodos de imagem têm limitações e indicações específicas no monitoramento da disfunção ventricular dos pacientes em tratamento para câncer. Independentemente do método, uma avaliação pré-tratamento é recomendada aos pacientes de elevado risco, para que se tenham parâmetros basais de comparação. A ecocardiografia bidimensional é a mais disponível, passível de repetição seriada sem irradiação, no entanto sua variabilidade limita a acurácia. O uso de mensurações bidimensionais, como a medida da fração de ejeção pela técnica de Simpson biplanar, minimiza tais variações. O ecocardiograma tridimensional tem melhor desempenho que o bidimensional, mas apresenta menor disponibilidade. O uso de avaliação de deformação miocárdica, como a mensuração do *strain* longitudinal global, ganha em precocidade da detecção de disfunção subclínica, porém ainda carece de validação em estudos prospectivos de intervenção. A ventriculografia radioisotópica tem reprodutibilidade superior à ecocardiografia, no entanto sua repetição sequencial acarretaria radiação ionizante. A RMC auxilia nos casos em que há dúvida quanto à etiologia da miocardiopatia. A presença de IC ou grave disfunção ventricular aponta para a interrupção, mesmo que temporária, do esquema quimioterápico. Esta decisão deve ser partilhada com o oncologista.⁴⁵⁶⁻⁴⁶¹

Recomenda-se o tratamento precoce da disfunção ventricular subclínica com IECA e BB.⁴⁶² Em princípio, não há diferenças no tratamento da IC no paciente com câncer dos demais. A hipo-hidratação, a caquexia, as náuseas e os vômitos frequentes podem limitar a titulação de fármacos com potencial hipotensor como diuréticos, nitratos e outros vasodilatadores. Diretrizes nacionais e internacionais de cardio-oncologia estão disponíveis e detalham recomendações de investigação, monitoramento, prevenção e tratamento de cardiotoxicidade.^{455,463}

11.15. Depressão

A depressão é uma entidade muito frequente entre portadores de IC.⁴⁶⁴ No entanto, é necessária uma atenção especial ao seu diagnóstico, já que é muito comum a sobreposição dos sintomas da própria IC com os elementos somáticos da depressão. Apresenta relevante valor prognóstico, estando relacionada com aumento da mortalidade por todas as causas.⁴⁶⁵ A relação entre a IC e a depressão ainda não está bem definida, sendo que ambas incluem fatores biológicos como ativação dos sistemas inflamatório e neuro-hormonal, estado de hipercoagulabilidade e também importantes efeitos comportamentais.⁴⁶⁶

A orientação terapêutica inclui terapia farmacológica, estímulo ao exercício físico e terapia cognitivo-comportamental. As alternativas não farmacológicas já demonstraram resultados favoráveis na melhora dos sintomas da depressão, ansiedade e qualidade de vida.^{467,468} O uso de antidepressivos (sertralina e escitalopran) foi analisado em dois estudos clínicos. A sertralina e o escitalopran se mostraram seguros, não sendo, porém, detectada diferença significativa na melhora de escores de depressão, nem na redução de desfechos cardiovasculares.^{469,470} Algumas razões podem ser sugeridas para esta resposta inesperada às drogas antidepressivas, como o efeito placebo (comum em estudos com antidepressivos), o forte suporte da equipe multiprofissional aplicado a ambos os grupos, as escalas de avaliação utilizadas para graduar sintomas depressivos e a interação medicamentosa com drogas utilizadas para o tratamento da IC.⁴⁷¹ No cenário da IC, habitualmente são desaconselhados os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina) pelo maior risco potencial de agravar arritmias, bloqueio atrioventricular, bloqueios intraventriculares e prolongamento do intervalo QT.⁴⁶⁶

12. Situações especiais

12.1. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas

A prevalência e a incidência anual de IC em áreas endêmicas para a DC é de 14% e 0,7%, respectivamente,⁴⁷² permanecendo como causa comum de IC nestas áreas.^{473,474} Apenas a ICFer é observada na DC.⁴⁷³ A FEVE deve ser medida em todos os pacientes com sorologia positiva para a DC,⁶⁰ pois a dilatação assintomática do VE pode ser encontrada em 3 a 20% dos pacientes chagásicos (estágio B)^{472,475} e é precursora do aparecimento da IC manifesta (estágio C).⁴⁷⁵ A mortalidade de pacientes com IC chagásica pode alcançar 20% ao ano,⁴⁷⁶ sendo de prognóstico pior do que o observado em pacientes com IC secundária à doença

isquêmica e não isquêmica,^{14,477-479} inclusive tendo evolução comparável ou até mais desfavorável do que pacientes na fila de transplante cardíaco.⁴⁸⁰

O mecanismo de ativação neuro-humoral na IC chagásica é semelhante ao observado na IC não chagásica.⁴⁷³ Diversos estudos de pequeno porte, alguns com delineamento randomizado, sugerem que o tratamento farmacológico da IC em pacientes com DC deva ser semelhante àquele de pacientes com outras etiologias. Pacientes no estágio B podem ser tratados com IECAs, BB e inibidores da aldosterona, já que estudo randomizado mostrou efeito favorável no remodelamento do VE.⁴⁸¹ Nesta fase da doença, fármacos como o benzonidazole não têm efeito benéfico nesses pacientes.⁴⁸² O exercício físico aeróbico tem efeito favorável na qualidade de vida e na capacidade física de pacientes chagásicos.⁴⁸³ Pacientes no estágio C também podem ser tratados com diuréticos para alívio da congestão sistêmica ou pulmonar, em dosagens convencionais, pois são efetivos e não têm efeitos negativos documentados no prognóstico.^{14,484} Os IECAs^{14,60} ou BRA⁴⁸⁴ também devem ser administrados, em dosagens convencionais, para pacientes chagásicos com IC manifesta. BB também são úteis no tratamento desses pacientes, pois não se documentaram efeitos deletérios, e eles podem ter impacto favorável na sobrevida.^{14,484,485} Inibidores da aldosterona também devem ser administrados para este grupo de pacientes, pois também podem ser benéficos pela atenuação do remodelamento do VE.⁴⁸⁶ Nos casos mais graves (em classe funcional III a IV da NYHA), digoxina pode ser utilizada com cautela; nesse caso, os níveis séricos da droga devem ser mensurados periodicamente, pois o uso de digoxina é tóxico em grande número de pacientes.⁴⁸⁷ Uma análise retrospectiva do estudo SHIFT mostrou que a administração de ivabradina reduziu a FC, melhorando a classe funcional de pacientes chagásicos com IC.⁶⁰ A anticoagulação deve ser reservada para pacientes com tromboembolismo prévio, FA,⁴⁷³ aneurisma da ponta do VE e trombose mural.⁴⁸⁸ A utilização de amiodarona está associada a maior mortalidade⁴⁸⁹ e à indução de TV/FV no estudo eletrofisiológico,⁴⁹⁰ devendo ser usada apenas para tratamento de arritmias ventriculares complexas, sintomáticas e resistentes aos BB, de forma cautelosa.

Estudos não randomizados sugerem que a TRC provoca melhora no estado funcional e na FEVE de pacientes com IC chagásica e marca-passo cardíaco,⁴⁹¹ e na FEVE e no remodelamento cardíaco em pacientes com bloqueio completo de ramo esquerdo,⁴⁹² após o uso de medicação otimizada. Diversos estudos também demonstram que o uso de cardioversor desfibrilador implantável (CDI) pode ser útil na prevenção secundária de morte súbita cardíaca e no abortamento de TVs/FV.⁶⁰ Estudos observacionais sugerem que o uso de CDI também é útil na interrupção de TVs em pacientes com IC chagásica,^{493,494} mas não existem ensaios clínicos randomizados que comprovem benefício para a prevenção primária de morte súbita cardíaca em tais pacientes. Pacientes com IC refratária (estágio D) podem ser submetidos ao transplante cardíaco, de acordo com critérios de indicação e contra-indicação definidos por diretrizes nacionais, pois o transplante, neste cenário, apresenta prognóstico melhor ou igual ao observado em pacientes com IC não chagásica.^{495,496}

Diretrizes

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
IECAs, betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides para disfunção sistólica de VE assintomática e sintomática	I	B	14,60,481, 484-486
Diuréticos para alívio da congestão sistêmica e pulmonar (classes II a IV da NYHA)	I	C	-
BRAs para disfunção sistólica de VE sintomática (em pacientes intolerantes a IECA)	I	C	-
Anticoagulação para pacientes com FA ou embolia prévia ou aneurisma da ponta de VE com trombose mural	I	C	-
Transplante cardíaco para IC refratária, respeitando as indicações e contraindicações da diretriz brasileira de transplante	I	C	-
TRC para IC sintomática, com FEVE $\leq$ 35%, em ritmo sinusal, com morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo e duração de QRS $\geq$ 150 ms, apesar de terapêutica otimizada	IIA	C	-

12.2. Insuficiência cardíaca na gestante

A IC afeta cerca de 0,04 a 0,1% das gestantes, sendo importante causa de morbidade e mortalidade, e responsável por cerca de 9% das mortes maternas.^{497,498} No Brasil, disfunção assintomática de VE está presente em 0,85% das gestantes no momento do parto.⁴⁹⁹ A IC pode se estabelecer durante ou após a gestação, como na miocardiopatia periparto, ou estar presente previamente à gestação (principalmente por IC idiopática ou familiar).

A miocardiopatia periparto tem incidência de 1:300 a 1:4.000 gestações, e se manifesta no final da gestação ou nos 6 meses após o parto, sendo um diagnóstico de exclusão quando outras causas de IC não são identificadas.⁵⁰⁰ Frequentemente as pacientes se apresentam com IC agudamente descompensada, aplicando-se as recomendações para manejo de IC aguda, inclusive com uso de suporte mecânico se necessário. Felizmente, a taxa de recuperação ventricular é elevada (cerca de 50%), e a indicação de dispositivos ou mesmo transplante em geral é feita apenas nas pacientes que não têm recuperação 6 meses após a apresentação. Com relação a futuras gestações, estas devem ser evitadas se a FE permanecer reduzida. Mesmo se houver recuperação da função ventricular, o risco de recorrência de 30 a 50% deve ser informado no aconselhamento.⁵⁰¹

Quando a IC está presente antes da gestação, mesmo que o diagnóstico não tenha sido feito previamente, a descompensação ocorre geralmente no primeiro ou segundo trimestres (diferentemente da miocardiopatia periparto) e pode haver deterioração importante durante a gestação. As mulheres com IC devem ser informadas deste risco no aconselhamento sobre gestação; FE < 40% é preditor de alto risco, sendo recomendado evitar a gestação, bem como realizar acompanhamento em centro terciário, se

esta ocorrer. Se a FE for menor do que 20%, a mortalidade materna é muito alta, e a gestação é contraindicada; se ocorrer, sua interrupção deve ser considerada.

Com relação ao tratamento, as diretrizes gerais de tratamento da IC devem ser aplicadas com algumas ressalvas.⁵⁰² Parto de urgência pode ser necessário na presença de IC avançada refratária, com instabilidade hemodinâmica, sendo a cesárea recomendada nesta situação. Em pacientes compensadas, o parto vaginal é preferível, a menos que haja indicação obstétrica para cesárea. Durante a gestação, o uso de IECA e BRA é contraindicado devido à fetotoxicidade, e os vasodilatadores preferenciais são hidralazina e nitrato. Os BB recomendados para IC devem ser utilizados sempre que tolerados, preferencialmente os beta 1 seletivos – em especial o metoprolol, pela maior experiência de uso. Após o parto, o recém-nascido deve ser monitorado por 24 a 48 horas, pelo risco de bradicardia, hipoglicemia e depressão respiratória. Embora não indicado para IC, ressaltamos que o atenolol não deve ser utilizado em gestantes. Diuréticos são utilizados apenas na presença de congestão pulmonar, pois podem reduzir o fluxo placentário. O uso de digoxina parece ser seguro na gestação. Antagonistas da aldosterona devem ser evitados; espironolactona está associada a efeitos antiandrogênicos. Após o parto, a terapia padrão recomendada nesta diretriz para o tratamento da IC deve ser instituída.

Além disso, anticoagulação deve ser considerada no período pós-parto, se FE muito reduzida, e mesmo durante a gestação, se na presença de indicação conforme recomendações para IC em geral. Neste caso, prefere-se o uso de heparina de baixo peso molecular ou anticoagulantes orais.

Em ensaio clínico randomizado pequeno, a adição de bromocriptina resultou em melhora da FE e de desfechos clínicos em pacientes com miocardiopatia periparto.⁵⁰³

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Tratamento da IC conforme as diretrizes atuais, respeitando as contraindicações desta tabela	I	C	-
Aconselhamento de pacientes com IC sobre alto risco de piora durante gestação quando FEVE basal < 40% (recomendado evitar gestação), e muito alto risco se FEVE basal < 25% (gestação contraindicada)	I	C	-
Aconselhamento de pacientes com miocardiopatia periparto sobre alto risco de recidiva em gestação subsequente (recomendado evitar gestação), e muito alto risco se FEVE não normalizada (gestação contraindicada)	I	C	-
Bromocriptina na miocardiopatia periparto	IIA	B	503,504
IECA e BRA na gestação, devido ao risco de fetotoxicidade	III	C	-
Espironolactona na gestação, devido a efeitos antiandrogênicos	III	C	-

Recentemente, outro ensaio clínico comparou o uso de bromocriptina por 1 ou 8 semanas, e houve tendência a maior recuperação completa da função ventricular com 8 semanas de uso.⁵⁰⁴ Embora esses resultados não sejam definitivos, seu uso neste contexto deve ser considerado.

12.3. Cardiomiopatia não compactada

A cardiomiopatia não compactada é uma anormalidade de etiologia desconhecida, frequentemente associada a distúrbios monogênicos, particularmente neuromusculares ou com defeitos cromossômicos.⁵⁰⁵ É caracterizada por um miocárdio com estrutura de duas camadas, geralmente no ápice e na parede lateral do VE. Esta estrutura de duas camadas consiste em uma camada endocárdica esponjosa, com trabeculações proeminentes e recessos intertrabeculares profundos, e uma camada epicárdica compactada, mais fina.⁵⁰⁶ É uma doença rara, com prevalência em torno de 0,05%.⁵⁰⁷ Entre os pacientes com IC, esta prevalência é de 3% a 4%. Os homens são mais frequentemente afetados, sendo responsáveis por 56% a 82% dos casos.

A patogênese genética da cardiomiopatia não compactada é heterogênea, tendo sido descritas mutações em mais de 40 genes, com grande variedade de fenótipos.⁵⁰⁸ Na maioria dos adultos com a forma isolada e mesmo quando associada à cardiopatia congênita, é transmitida com padrão autossômico dominante. Já a forma não isolada correspondeu a 12% dos casos em uma coorte de 202 pacientes com esta cardiomiopatia. As cardiopatias congênitas mais frequentes nesta coorte foram anormalidades do tracto de saída do VE (46%), anomalia de Ebstein (25%) e tetralogia de Fallot (8%).⁵⁰⁹

Os pacientes com cardiomiopatia não compactada geralmente são assintomáticos, mas podem evoluir com a tríade IC, tromboembolismo ou arritmias ventriculares, incluindo morte súbita. Estas complicações têm impacto negativo no prognóstico, expressando morbidade considerável e contribuindo para a alta mortalidade (que varia de 5% a 47%).^{507,510} A doença é diagnosticada por métodos de imagem cardíaca. O ecocardiograma é o método mais utilizado, por sua ampla disponibilidade, custo e facilidade de acesso.⁵¹¹ Entretanto, os critérios usados pelo ecocardiograma apresentam grande variabilidade entre si e foram baseados em estudos com pequeno número de pacientes. A RMC também pode ser utilizada e, assim como a ecocardiografia, possui vários critérios, mas com sensibilidade e especificidade bastante elevados. Além disso, permite a avaliação de fibrose miocárdica, que tem importância prognóstica.⁵¹² Atualmente, recomenda-se a avaliação conjunta com exame clínico, eletrocardiográfico e abordagem multimodalidade, por ecocardiograma e ressonância magnética, para o diagnóstico desta cardiomiopatia.^{506,511}

Não existe terapia específica para a cardiomiopatia não compactada, e o tratamento consiste na abordagem da IC, terapia antiarrítmica e anticoagulação oral. A anticoagulação está indicada na presença de FA, disfunção grave, embolia prévia ou constatação de trombo intracardíaco. Em pacientes com fibrose na ressonância magnética, o cardiodesfibrilador pode ser considerado, especialmente se o paciente apresenta disfunção grave, história familiar de morte súbita, taquicardia ventricular não sustentada ou síncope prévia.⁵⁰⁵ O transplante cardíaco pode ser indicado para os casos avançados.

A ocorrência familiar de cardiomiopatia não compactada foi relatada em 13% a 50% dos pacientes com esta doença. Estes achados apoiam a recomendação de investigar a doença em familiares de primeiro grau destes pacientes.

12.4. Síndrome de Takotsubo

A síndrome de Takotsubo, também conhecida como miocardiopatia induzida pelo estresse, assemelha-se grandemente a um quadro de síndrome coronariana aguda, tanto nos sintomas quanto nos exames complementares. Como característica própria da doença, está a ocorrência de um grande e marcante estresse físico ou emocional, que precede o quadro clínico. É estimado que ocorram entre 2% a 3% dos casos que se apresentam como síndrome coronariana aguda nos setores de emergência, e a incidência é crescente.⁵¹³ Dentro dos sinais e sintomas, desencadeados por essa miocardiopatia, inclui-se a síndrome de IC, por redução aguda e importante da função sistólica, levando ao choque cardiogênico em 4% a 20% dos casos.^{514,515} Tal redução da função sistólica mostra-se, em sua maioria, reversível em 3 a 6 meses. Característica anatômica, própria dessa miocardiopatia, mas não exclusiva, é um balonamento da ponta do VE com hipercinesia da base, levando à obstrução da via de saída do VE (VSVE) podendo levar ao choque cardiogênico.⁵¹⁶ Entretanto, outras formas de hipocinesias, acinesias ou discinesias podem estar presentes, como na porção média, basal ou focal. O diagnóstico clínico se baseia em critérios da Mayo Clinic,⁵¹⁷ que incluem: hipocinesias, acinesias ou discinesias transitórias do segmento médio, com ou sem acometimento apical, discordante da anatomia coronária, habitualmente associado a fator de estresse físico ou emocional, desencadeante presente, mas não obrigatório; ausência de lesão obstrutiva das coronárias ou sinais de rotura de placas; alterações eletrocardiográficas novas (elevação do segmento ST e/ou inversão de onda T e/ou prolongamento do intervalo QT) ou elevação discreta de troponina; e ausência de feocromocitoma ou miocardite.

Quanto ao tratamento, assemelha-se ao tratamento da insuficiência coronária aguda e disfunção de VE com FEVE < 40%. Na ausência de sinais de baixo débito, o uso de IECAs/BRAs e BB devem ser prescritos.⁵¹⁸ Como regra geral, deve-se evitar o uso de inotrópicos estimulantes adrenérgicos. Levosimendan pode ser alternativa neste cenário, desde que os níveis pressóricos permitam.⁵¹⁹ Na presença de obstrução na via de saída do VE, deve-se evitar o uso de inotrópicos. Anticoagulação está indicada nos pacientes com evidências de trombos no VE.⁵²⁰ Suporte mecânico como os dispositivos de assistência circulatória podem ser recomendados, de acordo com as diretrizes brasileiras.⁵²¹

13. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo intermediária

O fenótipo ICFei (FEVE entre 40% e 50%) acomete 10% a 20% dos pacientes com IC. No registro GWTC-HF (*Get With The Guidelines-Heart Failure*), pacientes com ICFei foram mais idosos com maior porcentagem de sexo feminino, além de alta prevalência de comorbidades, como diabetes (50%), FA (42%), DPOC (36%), anemia (27%) e insuficiência renal (26%).⁵²² Entretanto, diferentemente da ICFeP, apresentavam maior prevalência de doença isquêmica cardíaca em até dois terços dos pacientes, achado similar à ICFe reduzida.

A ICFei inclui população heterogênea de pacientes. Vários cenários poderiam levar à ICFei: evento isquêmico como IAM quando alguns pacientes estariam na transição entre ICFeP e ICFeR; ICFeR que, após tratamento otimizado, obteve melhora da FEVE; transição entre normalidade e ICFeR por diagnóstico precoce em várias etiologias de miocardiopatia dilatada, muitas vezes ainda sem manifestação clínica de IC; e etiologias primárias que, no momento do diagnóstico, apresentam moderado comprometimento de FEVE, como miocardiopatias de depósito, doença hipertrófica, inflamatória, ou infecciosa.

É importante buscar informações históricas sobre a FEVE prévia, além da etiologia, pois pode permitir identificar distintos mecanismos fisiopatológicos com diferentes desfechos e tratamentos – alguns específicos para a etiologia.⁵²³ Três subgrupos principais têm sido identificados: ICFei devido à melhora da FEVE (FEVE prévia < 40%), ICFei com piora da FEVE (FEVE prévia > 50%), e ICFei sem modificação recente (FEVE prévia de 40% a 50%). Um em cada quatro pacientes com ICFeR pode recuperar a FEVE. Entretanto, na prática clínica, devido à falta de informação sobre função ventricular prévia, muitos pacientes podem não ser classificados. Foi descrito que a maioria (73%) dos pacientes com ICFei tinha tido melhora da FEVE, enquanto que 17% representavam deterioração da FEVE e apenas 10% estavam com FEVE não alterada.⁵²⁴ Doença coronariana foi mais comum no grupo com melhora da FEVE e hipertensão arterial mais comum no grupo com deterioração da FEVE. ICFei com melhora da FEVE teve melhor prognóstico do que ICFeR e ICFeP,⁵²⁴ e redução de desfechos em relação à ICFei com deterioração da FEVE. ICFei devido à piora da FEVE apresentou desfechos semelhantes a FEVEp. Pacientes com ICFei apresentam fenótipo clínico próximo da ICFeR e maior risco de morte súbita e cardiovascular, do que pacientes com ICFeP.⁵²⁵ Dados dos estudos TOPCAT e CHARM-Preserved sugerem que ICFei possa ter desfechos mais semelhantes a ICFeR.⁵²⁶ Entretanto, também existem dados conflitantes, e outro estudo demonstrou que as características clínicas da ICFei podem, de fato, ser intermediárias entre ICFeR e ICFeP. Também pode haver transições dinâmicas para ICFeP e ICFeR, especialmente dentro de 1 ano, indicando, em certas situações, que a ICFei pode ser um estado de transição ou sobreposição entre ICFeP e ICFeR – e não necessariamente uma entidade independente de IC.⁵²⁷ ICFei transitou para ICFeP em 45% e ICFeR em 21% dos casos em 3 anos.

Inicialmente, deve-se abordar o tratamento específico da etiologia e comorbidades, quando possível. Em relação à IC, não existem estudos randomizados prospectivos duplo-cego placebo-controlados especificamente desenhados para ICFei. Assim, não há robustez de evidências para indicação de intervenções na ICFei. Análise *post hoc* do estudo TOPCAT demonstrou redução de mortalidade cardiovascular e hospitalização em pacientes com FEVE de 44% a 50% (ICFei), mas não quando a FEVE foi acima destes valores.⁵²⁸ Análise *post hoc* do estudo CHARM-preserved revelou benefício com candesartan nos pacientes com FEVE de 40% a 49%, sugerindo que BRAs podem ter efeito benéfico, tal como na IC com FEVE < 40%.^{529,530} Resultados do registro Swedish-HF sugerem que a etiologia isquêmica pode estar

associada a efeitos benéficos dos betabloqueadores nos desfechos em pacientes com ICFei, o que não seria observado na etiologia não isquêmica.⁵³¹ Por extrapolação, ICFei poderia se beneficiar de tratamentos específicos (por exemplo: revascularização miocárdica) quando indicados e responder a tratamento recomendado para ICFeR de etiologia isquêmica como betabloqueadores e IECA.⁵³² Analisando conjuntamente resultados de estudos com betabloqueadores para pacientes com IC, betabloqueador reduziu mortalidade cardiovascular em pacientes com FEVE de 40% a 50%, embora os resultados tenham sido mais robustos para FEVE < 40%.^{533,534} Assim, análise retrospectiva de estudos randomizados sugere que a ICFei pode se beneficiar de intervenções farmacológicas que reduzem desfechos em ICFeR, enquanto benefício não foi encontrado na ICFeP.⁵³⁵ Entretanto, a diretriz europeia de IC sugere que, na ausência de mais informações científicas, a ICFei, deva ser manejada como a ICFeP.² Mais estudos são necessários para identificar a melhor terapêutica para os três subgrupos de pacientes com ICFei.⁵²⁴

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Pacientes com melhora da FEVE e histórico de ICFeR	I	A	195,196,204-206,210,211
Manutenção da otimização terapêutica para ICFeR			
ICFei com piora da FEVE (FEVE prévia > 50%)*	I	C	-
Betabloqueador, IECA ou BRA (se IECA não tolerado)			
ICFei com FEVE de 40% a 50% persistente por miocardiopatia dilatada†	IIA	C	-
Betabloqueador IECA ou BRA (se IECA não tolerado)			

* Particularmente se por doença coronariana e ou infarto agudo do miocárdio; † na ausência de miocardiopatias de depósito, doença hipertrófica, inflamatória ou infecciosa

14. Cuidados paliativos na insuficiência cardíaca crônica

A despeito dos avanços no arsenal terapêutico, um quantitativo significativo de pacientes com IC evolui para o estágio D da doença e, muitas vezes, fica sem opção de transplante cardíaco ou dispositivos de suporte circulatório. Cabe à equipe multiprofissional estar atenta e implantar precocemente, junto ao paciente e seus cuidadores, ações de palição e incrementá-las com a progressão da IC, conforme descrito no quadro 14.1. Segundo a Organização Mundial da Saúde, os cuidados paliativos visam melhorar a qualidade de vida dos doentes e suas famílias, prevenindo e aliviando o sofrimento, por meio da identificação precoce, avaliação eficaz e tratamento rigoroso da dor e outros problemas físicos, psíquicos, sociais e espirituais.⁵³⁶ Nesta ocasião, o alívio dos sintomas, a melhora da qualidade de vida, o apoio emocional,

a detecção e o tratamento precoce das descompensações ganham prioridade em detrimento de intervenções que objetivam desfechos de médio e longo prazos.⁵³⁷

Frequentemente, os médicos assistentes têm dificuldade em discernir, entre seus pacientes, aqueles que evoluirão para a finitude de vida em 1 ano. De modo semelhante, os escores prognósticos falham na predição individual do risco de morte em 1 ano.⁵³⁸ As características mais prevalentes entre os pacientes admitidos para estratégia de cuidados paliativos são mais que uma internação ou descompensação nos últimos 6 meses; classe funcional IV da NYHA; qualidade de vida ruim e dependência na maioria das atividades de vida diária; transplante cardíaco ou suporte circulatório descartados; caquexia cardíaca ou baixos níveis de albumina sérica; ou diagnóstico de “paciente terminal”.⁵³⁷ Depressão, quadro de demência, insuficiência renal, anemia e *diabetes mellitus* são comorbidades prevalentes nesta fase da IC.

Os cuidados de fim de vida devem ser propostos após cautelosa revisão das causas removíveis de descompensação e possibilidades terapêuticas não otimizadas, como

ressincronização, revascularização ou transplante cardíaco. As principais medidas de cuidados paliativos no paciente com IC estão resumidas a partir de orientações específicas de diferentes sociedades internacionais, dispostas no quadro 14.2, e, a maioria carece de evidências de vulto e se baseia em opiniões de especialistas.^{537,539,540}

Deve-se avaliar a suspensão de medicamentos ou terapias que objetivam aumentar sobrevida em médio e longo prazos, e que podem trazer efeitos adversos em curto prazo, como os hipolipemiantes (estatinas), tratamentos para osteoporose e reposição de vitaminas. A inativação de cardiodesfibriladores previamente implantados deve ser discutida junto à equipe e aos familiares, sempre que este procedimento concorrer para efeitos adversos frequentes, como os choques inapropriados, em pacientes diagnosticados como em fim de vida. Tal prática é reconhecida como ética pelo Conselho Federal de Medicina.⁵⁴¹

Os suportes psicológico e espiritual ganham destaque neste momento. O conforto espiritual pode diminuir a depressão e melhorar a qualidade de vida. Portanto, sugere-se indagar sobre crenças e necessidades religiosas ou espirituais; não questionar

Quadro 14.1 – Estágios da insuficiência cardíaca e respectivas fases do cuidado paliativo

	Estágios		
	Estágio 1: doença crônica	Estágio 2: cuidado paliativo e de suporte	Estágio 3: cuidado terminal
Objetivos	Tratamento para prolongar a vida Monitoramento Controlar sintomas	Controle otimizado dos sintomas Assegurar qualidade de vida	Controle otimizado dos sintomas Definir e documentar abordagem de reanimação
Classe funcional da NYHA	I-III	III-IV	IV
Nível do atendimento	Ambulatorial	Admissões frequentes	Hospitalizado ou ambulatorial
Profissionais	Especialista em IC	Acrescenta-se equipe de cuidados paliativos e profissional da Atenção Primária	Abrir canal de acesso aos especialistas e generalistas

NYHA: New York Heart Association; IC: insuficiência cardíaca. Fonte: Adaptado do documento da European Society of Cardiology.⁵³⁷

Quadro 14.2 – Medidas paliativas no paciente com insuficiência cardíaca (adicionais à otimização terapêutica habitual)

Sintomas	Cuidados paliativos
Dispneia e fadiga	Inotrópicos positivos, furosemida em doses liberais, oxigenoterapia em altas doses, morfina, benzodiazepínicos, reabilitação e ventiladores no ambiente
Tosse	Avaliar congestão e rever uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina
Depressão	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina, evitar antidepressivos tricíclicos, psicoterapia, reabilitação, terapia comportamental e suporte emocional
Ansiedade	Benzodiazepínicos, psicoterapia, exercícios respiratórios e técnicas de relaxamento
Dor	Aplicar escalas de dor, evitar anti-inflamatórios não hormonais, usar morfina, psicoterapia e terapia ocupacional. Se relacionada ao cardioverso desfibrilador implantável, considerar ajustes
Tontura	Ajustar doses de fármacos hipotensores
Edema	Esquemas de diurético em infusão domiciliar, otimização terapêutica para insuficiência cardíaca e cuidados com a pele
Náuseas e vômitos	Avaliar suspensão de ácido acetilsalicílico, considerar uso de agentes pró-cinéticos (metoclopramida e ondansetrona), haloperidol e refeições de pequenos volumes em intervalos menores
Constipação intestinal	Laxantes, flexibilizar a restrição hídrica se possível e adequar dieta para anticonstipante
Insônia	Avaliar e tratar depressão, ansiedade, nictúria, apneia do sono, <i>delirium</i> concomitantes; promover técnicas de higiene do sono
Delirium	Avaliar causas clínicas precipitantes, como distúrbios metabólicos, descompensação cardiovascular, infecção ou efeito adverso de medicação. Minimizar fármacos anticolinérgicos. Baixa dose de antipsicótico, se o sintoma causar risco para o paciente ou seu cuidador

Fonte: Adaptado das recomendações da Canadian Society of Cardiology e da Heart Failure Society of America.^{539,540}

tais crenças; e facilitar o acesso da assistência religiosa ao paciente. Deve-se, sobretudo, manter comunicação eficaz entre a equipe, o paciente e seus familiares.

14.1. O paciente terminal

Quando caracterizamos um paciente como terminal, o princípio da não maleficência predomina sobre o da beneficência, e a autonomia adquire importância fundamental na condução do tratamento. O fundamental é estabelecer o limite do tratamento, respeitando os direitos do paciente terminal. O documento que marcou o início da sistematização da prática médica neste contexto foi a declaração de Veneza.⁵⁴² A escolha da melhor conduta no paciente crítico não é fácil, e os casos devem ser analisados separadamente e terem a participação da comissão de ética dos hospitais, para se coibir a má prática.⁵⁴²

Algumas terminologias e condutas neste cenário são descritas a seguir.⁵⁴²⁻⁵⁴⁴

14.1.1. Decisão de não reanimar

É uma decisão prévia à ocorrência de uma parada cardiorrespiratória, devidamente discutida com toda a equipe, o paciente ou familiares, no sentido de não implantar as medidas de reanimação.

14.1.2. Não implantação de medidas de suporte de vida

Decisão de não implantar medidas de Suporte de Vida, que seriam medicamente apropriadas e potencialmente benéficas, pelo entendimento de que o paciente morrerá sem a terapêutica em questão. As medidas propostas são consideradas fúteis, por não alterarem o prognóstico do paciente.

14.1.3. Retirada de medidas de suporte de vida

Término ou retirada de medidas terapêuticas com a finalidade explícita de não substituir por um tratamento alternativo equivalente. Está claro que o paciente irá morrer no seguimento da alteração do processo terapêutico. Esta retirada está moralmente e tecnicamente justificada apenas quando as medidas forem consideradas fúteis.

14.1.4. Ortotanásia

Significa “morte no seu tempo certo”, sem abreviação nem prolongamento desproporcionados do processo de morrer.

14.1.5. Distanásia

Morte lenta, ansiosa e com muito sofrimento (significa prolongamento exagerado da morte de um paciente); também designada como obstinação terapêutica ou futilidade médica. Tudo deve ser feito, mesmo que cause sofrimento atroz ao paciente. Trata-se do prolongamento exagerado da morte de um paciente terminal ou tratamento inútil. Não visa prolongar a vida, mas ao processo de morte. A distanásia é o oposto da ortotanásia, pois a distanásia fere a dignidade do paciente, enquanto a ortotanásia visa à morte digna.

14.1.6. Eutanásia

Ato deliberado de provocar a morte sem sofrimento do paciente por fins misericordiosos. A eutanásia possui dois elementos, que são a intenção e o efeito da ação. A intenção de realizar a eutanásia configura a “eutanásia ativa”, ou uma omissão, a não realização de uma ação terapêutica, é denominada “eutanásia passiva”. A legislação vigente no Brasil considera a eutanásia como homicídio.

15. Aspectos econômicos da insuficiência cardíaca no Brasil

As doenças cardiovasculares, por serem a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, desempenham um papel fundamental na utilização de novas tecnologias e nos gastos em saúde.⁵⁴⁵ A IC, apesar dos recentes avanços na terapêutica, ainda é uma doença que resulta em diminuição significativa da qualidade de vida e da atividade diária. Além dos gastos referentes a internações hospitalares e atendimentos de urgência, essa condição clínica resulta, muitas vezes, em aposentadorias precoces e em altos custos socioeconômicos. Neste contexto, intervenções para minimizar o impacto desta doença sobre a população atingida e garantir a reinclusão destes pacientes têm grande relevância social e econômica. Da mesma forma, a escolha e a priorização das ações para atendimento da IC devem considerar, além dos benefícios em saúde, os custos para alcançá-los.

15.1. Conceitos básicos de custo-efetividade

As decisões em saúde envolvem não somente o estabelecimento de eficácia e segurança das novas tecnologias, mas também seus custos. A análise do custo-benefício ou do custo-efetividade é um método de pesquisa aplicado para calcular sistematicamente o benefício incremental e o custo das tecnologias de cuidados de saúde em comparação com o padrão atual de atendimento. As análises de custo-efetividade usam medidas de eficácia não monetária, geralmente capturando eventos fatais e não fatais, bem como qualidade de vida relacionada à saúde e à longevidade. Estas medidas compostas, às vezes chamadas de anos de vida ajustados para qualidade de vida (QALYs), convertem diferentes tipos de efeitos na saúde em uma unidade integrada, para que os custos regulatórios possam ser comparados a uma única medida de eficácia relacionada à saúde. O coeficiente de custo-efetividade incremental ou marginal (ICER) é uma estimativa do custo por unidade de efetividade da escolha de um tratamento em relação ao outro. Nessas análises, o novo tratamento pode ser melhor, igual ou pior que o padrão, em termos de eficácia clínica, e o custo total pode ser maior, igual ou menor que o do padrão. Para alguns cenários, a escolha entre alternativas é clara e direta, como quando uma nova tecnologia tem melhor resultado e menor custo (economia de custos) ou pior resultado e maior custo (dominada). No entanto, as tecnologias concorrentes geralmente oferecem maior benefício a um custo mais alto, e a decisão depende da definição do que é um bom valor para o dinheiro. Mais especificamente, devemos aplicar um valor limiar, denominado “disposição máxima a pagar”, para uma unidade de melhoria de saúde (como QALYs ou anos de vida ganhos).

15.2. Macroeconomia da insuficiência cardíaca

Estudos em países da América do Norte e Europa apontam prevalência de 2% a 3% em indivíduos acima de 65 anos, sendo potencialmente maior em países subdesenvolvidos. Entre as causas cardiovasculares, a IC apresenta o maior custo global e por indivíduo. Em 2012, somente com internações hospitalares no sistema público, foram gastos R\$ 356,9 milhões, mais que a metade dos gastos com todas as condições cardiovasculares tratadas.⁵⁴⁵ Em 2015, foram estimados em R\$ 14,5 bilhões os gastos globais governamentais e privados com esta condição clínica, representando 57% do total da doença. Custos com perdas de produtividade são estimados em mais do que o dobro dos gastos com a doença pela sociedade.⁵⁴⁶ Importante destacar que, nos últimos 10 a 15 anos, houve incremento expressivo nos custos hospitalares em pacientes com IC. Dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) mostram uma internação remunerada, em média, de R\$ 520,00, em 2001, e de R\$ 1.165,00, em 2011, ou seja, houve um incremento de 124%.⁵⁴⁷

15.3. Estudos de custo-efetividade na insuficiência cardíaca

IC é uma condição crônica, para a qual é indicada uma variedade de terapias farmacológicas e não farmacológicas, tanto para melhorar o estado funcional quanto para prolongar a expectativa de vida. O custo médico direto dos pacientes portadores de IC inclui os custos do tratamento de episódios de descompensação, dos cuidados de rotina e das terapias avançadas, como o uso de dispositivos e transplante cardíaco. Para a maioria dos sistemas de saúde, os direcionadores de custos individuais estão relacionados à hospitalização por cuidados agudos e visitas à emergência, bem como a implantação de dispositivos. No entanto, em uma perspectiva de carga global da doença, as terapias farmacológicas de manutenção em longo prazo e as clínicas ambulatoriais hospitalares são provavelmente responsáveis pelo maior impacto econômico desta doença.^{548,549} Em algumas análises, também são considerados custos indiretos de perda de produtividade, tempo de cuidadores e envolvimento dos pacientes em seus cuidados.

Os estudos econômicos com foco na IC foram descritos há décadas, e as diretrizes já abordaram a importância do uso eficiente do recurso.⁵⁵⁰ É amplamente aceito que escolhas ou priorização devem considerar a eficácia e a segurança das terapias, como bem seus custos absolutos e relativos, em relação ao ganho em saúde, avaliado nos estudos de custo-efetividade (Tabelas 15.1 e 15.2). No entanto, os resultados não são uniformes em todos os estudos que avaliam as mesmas terapias ou tecnologias. Há problemas críticos ao determinar a relação custo-efetividade de terapias alternativas neste cenário clínico. Entre eles, podemos destacar que a história natural da IC mudou drasticamente nas últimas décadas, com aumento substancial do custo de pacientes estáveis à medida que mais terapias baseadas em evidências foram incorporadas na prática clínica, e dispositivos passaram a ser usados como estratégias de ponte para transplante de coração ou como terapia definitiva. Além disso, os valores relativo e absoluto dos bens e dos produtos variam substancialmente de acordo com a perspectiva do estudo e a economia do país.

Levando em consideração estes aspectos, foi realizada uma revisão estruturada de estudos de custo-efetividade em áreas-chave de intervenções terapêuticas no gerenciamento de IC, incluindo as relacionadas a dispositivos de alto custo e suporte mecânico, com ênfase para intervenções e dados publicados nos últimos 5 anos (dezembro de 2012 a fevereiro de 2018). Foram identificados 481 artigos, sendo selecionados como completos e originais 39, com 30 estudos de intervenção farmacológica, dispositivos ou de suporte mecânico. Para complementar esta análise, foram considerados os estudos publicados antes de 2013 em uma revisão sistemática;⁵⁵¹ os dados são expressos em dólares ajustados até 2012, se estudos mais antigos (Tabela 15.2). Não foi encontrado estudo recente sobre avaliação econômica em transplante cardíaco. Dispositivos de assistência circulatória estão discutidos em diretriz específica, mas, conforme descrito na tabela 15.2, apresentam razão de custo-efetividade incremental (RCEI) bastante elevadas, o que os torna estratégias de tratamento pouco atrativas, do ponto de vista econômico.

15.4. Terapia farmacológica

Inúmeros estudos de custo-efetividade sobre os IECAs foram realizados em ensaios clínicos fase 3 e com modelagem demonstrando benefícios econômicos em diferentes países e perspectivas de análise, relatando razões de custo-efetividade muito favoráveis à adoção dos IECAs, muitos dos quais com ganho financeiro (*cost-savings*). Da mesma forma, BRA, em comparação a placebo e em alternativa aos IECAs, mostraram-se economicamente atrativos.⁵⁵¹

De forma similar, estudos de custo-efetividade demonstraram ICER favorável à utilização dos BB, inclusive em idosos, com redução de mortalidade e morbidade a baixo custo.⁵⁵¹

Análises econômicas demonstraram que a eplerenona pode ser custo-efetiva em pacientes com IC pós-IAM em diferentes perspectivas de análise.⁵⁵² A maioria desses modelos não considerou o risco aumentado associado à hipercalemia e potencial excesso de mortalidade, além do efeito capturado nos ensaios originais, o que poderia aumentar a relação custo-efetividade desta terapia. Várias avaliações de custo-efetividade da eplerenona em pacientes com IC crônica e NYHA II foram realizadas com base nos dados do ensaio clínico EMPHASIS-HF, na perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido, da Espanha e da Austrália. Todas apontaram que os benefícios clínicos compensam uma parcela substancial do custo adicional associado a eplerenona, produzindo índices de custo-efetividade favoráveis e abaixo dos limiares de disposição a pagar destes países.^{553,554} É preciso destacar que a eplerenona custa aproximadamente dez vezes mais que a espirolactona e, embora os estudos mencionados indiquem eplerenone como tratamento custo-efetivo, não se encontram, na literatura, ensaios clínicos comparando diretamente a espirolactona com a eplerenona.

Poucos estudos avaliaram a custo-efetividade da ivabradina em pacientes com FC > 70 bpm em modelos semelhantes aos das populações do estudo SHIFT e descreveram relações favoráveis para os países estudados, porém baseados na redução de eventos neste subgrupo de pacientes do estudo.^{555,556} Não foram identificados estudos com dados para o Brasil.

Tabela 15.1 – Razão de custo-efetividade de terapias no manejo da insuficiência cardíaca

Estudo	País/região	Comparação	Custo-efetividade
Dominantes ou RCEI < \$ 1.000/AV ou QAYs			
Caro, 2005	Estados Unidos	Metoprolol succinato vs. placebo	Dominante
Di Stasi, 2005	Itália	Bisoprolol vs. placebo	Dominante
Angus, 2005	Estados Unidos	Hidralazina, nitrato para afrodescendentes	Dominante
Maru, 2015	Austrália	Programa domiciliar de gerenciamento	Dominante
Bocchi, 2018	Brasil	Programa de gerenciamento multidisciplinar	Dominante
Reed, 2004	Estados Unidos	Valsartan vs. placebo	Dominante em pacientes sem IECA
Glick, 1995	Estados Unidos	Enalapril vs. placebo	\$ 160/QALY
Tilson, 2003	Irlanda	Espironolactona vs. placebo	\$ 700/LY
Colombo, 2008	Itália	Candesartana vs. placebo	\$ 970/LY
RCEI \$ 1.000 a \$ 10.000/AV ou QALY			
Adaptado de Weintraub et al.⁵⁵⁰			
Schädlich, 1998	Alemanha	Ramipril vs. convencional	\$ 1.800-6.000/LY
Erhardt, 1997	Suécia	Ramipril vs. placebo	\$ 2.600-6.000/LY
Hebert, 2008	Estados Unidos	Consulta com o enfermeiro e ligação periódica	\$ 3.700-4.500/QALY
Tsevat, 1995	Estados Unidos	Captopril vs. placebo	\$ 5.000-14.000/QALY
Yao, 2008	Reino Unido	Nebivolol vs. terapia usual	\$ 5.500/QALY
Gutzwiller, 2012	Reino Unido	Ferro intravenoso	\$ 5.700/QALY
Paul, 1994	Estados Unidos	Enalapril vs. hidralazina e nitrato	\$ 7.800/LY
Maniadakis, 2011	Grécia	CRT-P vs. terapia ótima	\$ 7.900/QALY
Taylor, 2009	Reino Unido	Valsartana vs. placebo	\$ 9.000/QALY
RCEI \$ 10.000 a \$ 50.000/AV ou QALY			
Adaptado de Weintraub et al.⁵⁵⁰			
Yao, 2007	Reino Unido	CRT-P vs. terapia ótima	\$ 10.900/QALY
Zhang, 2010	Estados Unidos	Eplerenone vs. placebo	\$ 11.800-26.400/QALY
Göhler, 2008	Alemanha	Programa de gerenciamento multidisciplinar	\$ 12.400/QALY
McKenna, 2012	Reino Unido	Eplerenone vs. espironolactona	\$ 12.500/QALY
Kourlaba, 2014	Grécia	Ivabradina vs. placebo	\$ 13.434/QALY
Szucs, 2006	Suíça	Eplerenone vs. placebo	\$ 13.000-27.500/QALY
de Pouvourville, 2008	França	Eplerenone vs. placebo	\$ 13.300-20.800/LY
Neyt, 2011	Bélgica	CRT-P vs. terapia ótima	\$ 14.600/QALY
Bertoldi, 2011	Brasil	CRT-P vs. terapia ótima	\$ 16.800/QALY
Weintraub, 2005	Estados Unidos	Eplerenone vs. placebo	\$ 17.900-37.800/QALY
Griffiths, 2018	Inglaterra	Ivabradina vs. placebo	\$ 12.045- \$ 19.517/QALY
Ramos, 2017	Inglaterra	Sacubitril/valsartana vs. enalapril	\$ 21.840/QALY
Feldman, 2005	Estados Unidos	CRT-P vs. terapia ótima	\$ 22.900/QALY
McMurray, 2017	Inglaterra, Dinamarca e Colômbia	Sacubitril/valsartana vs. enalapril	\$ 2.537/QALY Inglaterra \$ 28.047/QALY Holanda \$ 13.890/QALY Colômbia
Fox, 2007	Reino Unido	CRT-P vs. terapia ótima	\$ 29.700/QALY
Aidelsburger, 2008	Alemanha	CRT-D vs. terapia ótima	\$ 32.700/QALY
Mushlin, 1998	Estados Unidos	ICD prevenção primária	\$ 35.200/LY
Callejo, 2010	Espanha	CRT-P vs. terapia ótima	\$ 37.300/QALY
Sanders, 2005	Estados Unidos	ICD em prevenção primária	\$ 39.600-81.800/QALY
Gold, 2016	Estados Unidos e Europa	CRT-D ou CRT-D em prevenção primária	\$ 8.840/QALY CRT-ON vs. CRT-OFF \$ 43.678/QALY CRT-D vs. CRT-P
Sandhu, 2017	Estados Unidos	Sacubitril/valsartana vs. lisinopril	\$ 47.053/QALY

Continuação

ICER \$ 50,000–\$ 100,000/LY ou QALY

Feldman, 2005	Estados Unidos	CRT-D vs. terapia ótima	\$ 50.100/QALY
King, 2016	Estados Unidos	Sacubitril/valsartana vs. enalapril	\$ 50.959/QALY
Ollendorf, 2016	Estados Unidos	Sacubitril/valsartana vs. enalapril	\$ 51.120/QALY
NICE, 2006	Reino Unido	ICD em prevenção primária	\$ 55.400/QALY
Smith, 2012	Europa	ICD em prevenção primária	\$ 56.400/QALY
Gandjour 2011	Alemanha	ICD em prevenção primária	\$ 57.800/QALY
Ribeiro, 2010	Brasil	ICD em prevenção primária	\$ 58.000/QALY
Al-Khatib, 2005	Estados Unidos	ICD prevenção primária	\$ 58.900/LY
Noyes, 2009	Estados Unidos	CRT-D vs. ICD	\$ 61.200/QALY
Yao, 2007	Reino Unido	CRT-D vs. CRT-P	\$ 69.000/QALY
Fox, 2007	Reino Unido	CRT-D vs. CRT-P	\$ 71.300/QALY
Neyt, 2011	Bélgica	CRT-D vs. CRT-P	\$ 74.500/QALY
Callejo, 2002	Espanha	CRT-D vs. CRT-P	\$ 88.300/QALY
Bertoldi, 2011	Brasil	CRT-D vs. CRT-P	\$ 90.200/QALY
Neyt, 2008	Bélgica	ICD na prevenção primária	\$ 98.000/QALY
Alba, 2013	Canadá	Dispositivos de assistência circulatória como ponte para transplante vs. não dispositivo	\$ 84.964/AV (INTERMACS 1-2) \$ 99.039/AV (INTERMACS 3) \$ 119.574/AV (INTERMACS > 4)

ICER > \$ 100,000/LY ou QALY

Brown, 2009	Reino Unido	ECMO	\$ 111.000/QALY
Clegg, 2005	Reino Unido	Heart Mate VE®	\$ 121.400/QALY
Nichol, 2004	Estados Unidos	CRT-P vs. terapia ótima	\$ 128.700/QALY
Clegg, 2007	Reino Unido	Heart Mate VE®	\$ 303.000/QALY
Sharples, 2006	Reino Unido	Heart Mate VE® Thoratec PAVD e IVAD	\$ 317.600/QALY
Moreno, 2012	Reino Unido	Heart Mate II®	\$ 347.600/LY \$ 282.900/QALY (ponte de 12 m)

Adaptado de Weintraub et al.⁵⁵⁰ Em destaque, estudos conduzidos no Brasil. *: Horatec Corporation, Pleasanton, CA, USA; †: Todos valores foram atualizados para inflação no país de origem até 2012 e, após este período, convertidos em dólares americanos (US\$) no ano do estudo. RCEI: razão de custo-efetividade incremental; AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustados para qualidade de vida; LY: anos de vida; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; CRT-P: cardioressincronizador isolado; CRT-D: ressyncronizador com cardiodesfibrilador implantável; ICD: cardioversor desfibrilador implantável; CRT-ON: terapia de ressyncronização cardíaca funcionando; CRT-OFF: terapia de ressyncronização cardíaca desligada; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Tabela 15.2 – Razões de custo-efetividade (variação e médias) para terapias farmacológicas na insuficiência cardíaca, na literatura internacional, expressas em dólares 2012-2016

Terapia	Custo-efetividade qualitativa	RCEI – variação
IECA	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY	- \$ 171 a \$ 10.400/QALY
Bloqueadores ARA-2	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY	- \$ 710 a \$ 15.200/AV
Betabloqueadores	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY	Dominante a \$ 5.550/LY
Digoxina	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY	- \$ 338/readmissão
Hidralazina e nitrato em negros	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY	Dominante
Ferro intravenoso	Dominante ou RCEI < \$ 10.000/QALY	\$ 5.700 a \$ 6124/QALY
Antagonistas dos mineralocorticoides	RCEI entre \$ 10.000 - \$ 50.000/QALY	\$ 11.800 a \$ 27.500/QALY
Ivabradina (FC > 70 bpm)	RCEI entre \$ 10.000 - \$ 50.000/QALY	\$ 12.045 a \$ 19.517/QALY
Sacubitril + valsartan	RCEI entre \$ 10.000 - \$ 50.000/QALY	\$ 17.600 a \$ 58.194/QALY

IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; QALY: anos de vida ajustados para qualidade de vida; FC: frequência cardíaca.

Diretrizes

O sacubitril/valsartana é um composto de BRA e inibidor da neprilisina que, em ensaio clínico randomizado em comparação com o enalapril, demonstrou redução significativa dos riscos de morte cardiovascular e internação por IC e de morte por todas as causas. Apesar de não estar amplamente disponível em muitos países, análises econômicas foram realizadas comparando sacubitril/valsartan com enalapril e demonstraram que o mesmo é custo-efetivo em diferentes perspectivas de análises e países.⁵⁵⁷⁻⁵⁵⁹ Na Holanda, um estudo utilizou dois cenários, um incluindo somente os custos diretos do tratamento e outro, adicionando os custos indiretos, tendo sido encontradas taxas de probabilidade do sacubitril/valsartan ser custo-efetivo superiores a 99%, considerando limiar de disposição a pagar de € 50.000/QALY, porém as consequências monetárias foram consideravelmente diferentes em ambos os cenários.⁵⁵⁷ Com o mesmo comparador, análise de custo-utilidade realizada no Reino Unido, na Dinamarca, na Holanda e nos Estados Unidos demonstrou que o sacubitril/valsartan foi custo-efetivo em relação ao tratamento com enalapril, ficando abaixo do limiar de cada país.⁵⁶⁰ Não foram identificados estudos no Brasil com este fármaco.

15.5. Terapia não farmacológica

Várias estratégias de intervenção não farmacológicas tiveram eficácia demonstrada no manejo de pacientes com IC. Entre elas, destacam-se programas de gerenciamento multidisciplinar, nos quais enfermeiros e profissionais da saúde especializados prestam apoio psicossocial educacional, oferecem treinamento de exercícios físicos e, mais recentemente, fazem uso de ferramentas digitais, como aplicativos e envio de mensagens. Os programas de gerenciamento são bastante heterogêneos em sua composição e intervenções implementadas, mas, em sua maioria, os estudos econômicos sobre estas terapias apontam para relações de custo-efetividade muito favorável em curto e médio prazo.^{551,561-563} Da mesma forma, a implementação de programas estruturados de exercício, quando combinados com gerenciamento assistencial, é estratégia atrativa para redução de reinternações e melhora da qualidade de vida desses pacientes.^{177,564} Em simulação para população brasileira, foi demonstrada uma relação de custo-efetividade de Int\$ 26.000/QALY — muito dependente da efetividade estimada para intervenção.⁵⁶⁵

Outras intervenções baseadas em tecnologias digitais, como uso de aplicativos, telemonitoramento^{566,567} ou até mesmo atenção básica via ligações telefônicas,⁵⁶⁸ têm se mostrado úteis para acompanhar a adesão do paciente ao tratamento e ao autocuidado, podendo identificar mais corretamente aqueles com menor nível de atividade, resultando em referências mais frequentes para fisioterapeutas e enfermeiras, mesmo que não pessoalmente. São custo-efetivas, sob a perspectiva de alguns sistema de saúde, porém não há estudos que mensuram a percepção do paciente e o impacto no nosso meio.

15.6. Dispositivos de ressincronização e cardiodesfibriladores

Os CDI abortam arritmias potencialmente fatais, reduzindo a mortalidade em pacientes com IC e alto risco de morte súbita. A TRC, por meio do implante do marca-passo

multissítio, melhora o débito cardíaco, e reduz morbidade e mortalidade em casos específicos. Apesar do benefício reconhecido a uma ampla gama de pacientes, são dispositivos caros, e seu uso, seguindo recomendações de diretrizes a todos os pacientes elegíveis, pode não ser sustentável para muitos países. Análises econômicas foram amplamente exploradas com estas tecnologias, para avaliar se os custos se encontram em proporção razoável com os benefícios, bem como para auxiliar a priorizar grupos de pacientes nos quais seu emprego poderia ser mais custo-efetivo.

Estudos de custo-efetividade foram conduzidos no cenário de prevenção primária de eventos (Tabela 15.2).⁵⁵¹ Os resultados são bastante diversos, variando entre US\$ 34.000 até US\$ 70.000 por QALY ganho, usualmente próximos ao limiar de disposição a pagar para maioria dos países da Europa e América do Norte. Um determinante importante desta variação está relacionado à população em risco estimada e à redução de risco atribuída à terapia. Quanto maior o risco, mais favorável é a terapia. Em países de menor renda, com custo elevado do dispositivo, as relações de custo-efetividade ficam menos favoráveis. Em estudo conduzido na perspectiva da população brasileira, o uso amplo de CDI em prevenção primária, baseado em fração de ejeção e classe funcional, resultou em RCEI > Int\$ 50.000 por QALY, embora tenha se tornado atrativo com critérios mais restritos, como os usados no estudo MADIT I (RCEI ~Int\$ 18.000 por QALY ganho).

Poucos estudos avaliaram o custo-efetividade em cenário de prevenção secundária, e a maioria o fez em épocas em que os preços dos dispositivos eram muito mais elevados. Uma atualização mais recente da Inglaterra restringindo a população com disfunção ventricular mostrou valores mais favoráveis do implante de CID após evento arritmico documentado (£ 28.000 por QALY).

A TRC pode ser implementada considerando dispositivo sozinho (CRT-P) ou combinado com CDI (CRT-D). O custo da terapia combinada é usualmente três a quatro vezes maior que terapia ressincronização isolada. Vários estudos conduzidos na perspectiva de países desenvolvidos demonstraram resultados muito favoráveis para terapia isolada. Na perspectiva de países de baixa e média renda, esta terapia, em adição à farmacológica otimizada, também parece ser custo-efetiva — Int\$ 16.000/QALY ganho no Brasil e Int\$ 34.000/QALY na Argentina. Resultados econômicos dos dispositivos combinados são mais heterogêneos, estando próximos ao limiar de disposição a pagar para a América do Norte e em alguns países da Europa.^{551,569} Para países de menor renda, o uso amplo não seria vantajoso do ponto de vista econômico.

15.7. Contextualização no Brasil

A principal limitação da maioria das análises econômicas descritas é a carência de estudos realizados, na perspectiva do Brasil. Informações de mundo real sobre a efetividade e a segurança dessas inúmeras terapias, bem como dados adequados dos custos no sistema de saúde pública e privado são fundamentais para atender esta lacuna. Não obstante, com base em alguns estudos brasileiros e modelos internacionais, é possível inferir que a maioria dos medicamentos para o manejo da IC no Brasil recomendada por esta diretriz, com Classe

de Recomendação I e Nível de Evidência A, é considerada custo-efetivas, considerando-se os limiares de disposição para se pagar dos países desenvolvidos. Quanto ao sacubitril/valsartan, os resultados internacionais apontam para razões de custo-efetividade mais elevada, acima da disposição de se pagar de alguns países ou próximos ao limiar. Quanto aos dispositivos implantáveis e de assistência circulatória, apenas o CRT-P e o CDI para a prevenção secundária têm RCEI abaixo de \$ 50 mil/QALY na maioria dos estudos, sendo que o CRT-D, o CDI para prevenção primária, os dispositivos de assistência circulatória e o ECMO apresentam RCEI superior a este limiar. Tais considerações, ainda que imperfeitas, devem embasar o uso racional dos recursos em saúde, considerando a necessidade de se prover o maior benefício ao maior número possível de pacientes.

16. O que não podemos deixar de fazer e o que não devemos fazer na insuficiência cardíaca

Os quadros 16.1 a 16.3 sumarizam as principais recomendações da diretriz de IC crônica sobre diagnóstico e prevenção (Quadro 16.1) e sobre tratamento farmacológico e não farmacológico (Quadro 16.2), reunindo as principais indicações de Classe I e que foram consideradas prioritárias pelos integrantes da diretriz. O quadro 16.2 ainda destaca seis intervenções consideradas de alta prioridade, por apresentarem relações de custo-efetividade altamente favorável. O quadro 16.3, por sua vez, sumariza o que não devemos fazer na IC (indicações de Classe III) e que pode causar dano significativo aos pacientes.

Parte 2: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda

Introdução

A *Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca* da SBC anterior foi publicada em 2009. Foi consenso no DEIC da SBC que era chegado o momento de revisá-la. Para tanto, foram realizadas reuniões preparatórias, divisões de tópicos entre os diversos colaboradores e uma reunião presencial, em março de 2018, para definições de Classes de Recomendações e Níveis de Evidência dos diversos assuntos abordados em cinco diferentes capítulos. Como de hábito em reuniões sobre diretrizes, as definições colegiadas preponderaram que, se houvesse mais de 75% de concordância entre os presentes, as recomendações eram aceitas para composição das respectivas tabelas.

O documento final passou ainda por um comitê de redação, a fim de harmonizar linhas de editoração, privilegiando tabelas, fluxogramas e figuras esquemáticas. Apesar da complexidade envolvendo diagnóstico e manejo da insuficiência cardíaca aguda, o grupo de colaboradores e o comitê de redação buscou obter um documento amigável, de fácil consulta, embasado nas melhores evidências e na ausência delas, no mais robusto consenso de especialistas na área. Por fim, um último capítulo aborda apenas aqueles tópicos considerados obrigatórios

no manejo de pacientes com insuficiência cardíaca aguda, assim como uma síntese daquilo considerado deletério ou que imponha risco aos pacientes.

Com este documento, o DEIC almeja qualificar o atendimento de pacientes com insuficiência cardíaca aguda, que tanto impacta nas salas de emergência e nas unidades de internação críticas, assim como recomenda processos educacionais por equipes multidisciplinares junto a pacientes e familiares, no sentido de prevenir desconcompensações frequentes, que, por sua vez, impactam em qualidade de vida dos pacientes e consomem recursos de saúde de forma importante.

Classes de Recomendação

Classe I	Condições para as quais há evidências conclusivas ou, em sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz
Classe II	Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança, e utilidade/eficácia do procedimento
Classe IIA	Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova
Classe IIB	Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor
Classe III	Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial

Níveis de Evidência

Nível A	Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados
Nível B	Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais)
Nível C	Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

1. Admissão do paciente com insuficiência cardíaca aguda

1.1. Introdução e classificação

A IC aguda é uma das principais causas de internação hospitalar no Brasil e no mundo e está relacionada a um aumento da mortalidade e da necessidade de reinternação em curto e longo prazos.⁵⁷⁰⁻⁵⁷³ Apesar dos avanços no tratamento da IC crônica, a incidência de internações por IC aguda tem aumentado e constitui grave problema de saúde pública, com altíssimo custo para o sistema de saúde.⁵⁷⁰ No Brasil, dados do DATASUS demonstram que, anualmente, cerca de 190 mil pacientes são internados por IC aguda.⁵⁷³

O primeiro registro brasileiro de IC aguda, o BREATHE,¹⁵ incluiu 1.263 pacientes, em 51 centros de diferentes regiões do Brasil, com média de idade de 64 anos, 60% de pacientes do

Diretrizes

Quadro 16.1 – Diagnóstico e prevenção da insuficiência cardíaca (IC). O que não podemos deixar de fazer?

Recomendações	Classe
ECG e ecocardiografia na avaliação inicial de todos os pacientes com suspeita de IC	I
Novo ecocardiograma quando há mudança de estado clínico e/ou após otimização do tratamento	I
Dosagem de peptídeos natriuréticos quando há dúvida no diagnóstico da IC	I
RMC como método alternativo quando ecocardiograma se mostrar inadequado	I
Cineangiografografia em pacientes com angina ou com exames não invasivos sugestivos de etiologia isquêmica	I
Investigação não invasiva de cardiopatia isquêmica no paciente com alto risco de DAC	I
Para pacientes sem disfunção de VE (Estágio A): cessação de tabagismo, redução da ingestão excessiva de bebidas de álcool e tratamento da hipertensão	I
Para pacientes com disfunção de VE assintomáticos (Estágio B): uso de IECA e de BB	I

ECG: eletrocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; VE: ventrículo esquerdo; DAC: doença arterial coronariana; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BB: betabloqueador.

Quadro 16.2 – Tratamento da insuficiência cardíaca (IC). O que não podemos deixar de fazer?

Recomendações	Classe
Programas de cuidado multidisciplinar	I
IECA na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) de qualquer etiologia	I
BRAs na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) de qualquer etiologia, se intolerância ou alergia à IECA	I
BB (bisoprolol, carvedilol e succinato de metoprolol) na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) de qualquer etiologia	I
Antagonistas dos receptores mineralocorticoides na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) de qualquer etiologia	I
Hidralazina e nitrato para autodeclarados afrodescendentes na disfunção de VE sintomática (FEVE < 40%) em classes funcionais avançadas (III-IV da NYHA)	I
Outros tratamentos que reduzem mortalidade total	
Sacubitril/valsartana em lugar de IECA (ou BRA) para disfunção de VE sintomática já em uso terapêutica otimizada	I
Hidralazina e nitrato na disfunção de VE (FEVE < 40%), para pacientes com contraindicação para uso de IECA ou BRA, de qualquer raça	I
TRC para disfunção de VE grave (FEVE ≤ 35%) sintomática, em ritmo sinusal, com morfologia de bloqueio completo de ramo esquerdo e duração de QRS ≥ 150 milissegundos, apesar de terapêutica otimizada	I
Cardiodesfibrilador implantável para prevenção secundária de morte súbita	I
Cardiodesfibrilador implantável para prevenção primária de morte súbita na IC de etiologia isquêmica (FEVE ≤ 35%, classe funcional II-III da NYHA, > 40 dias pós-IAM)	I
Revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica para disfunção de VE grave, quadro de angina de peito limitante (classe III-IV) ou lesão de TCE (> 50%), com anatomia coronariana favorável para o procedimento escolhido	I
Revascularização miocárdica cirúrgica na IC com disfunção de VE grave (FEVE ≤ 35%) e lesões coronarianas múltiplas passíveis de revascularização cirúrgica (sem angina limitante e sem lesão de TCE)	I
Tratamentos que melhoram a morbidade e qualidade de vida	
Reabilitação cardiovascular para ICEFe e ICFeP	I
Vacinação anual para influenza e vacinação periódica para pneumococos	I
Diuréticos para controle de congestão para ICEFe e ICFeP	I

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; BB: betabloqueador; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio; TCE: tronco de coronária esquerda; ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFeP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

sexo feminino e 59% com ICFe. As principais etiologias foram isquêmica (30%), hipertensiva (20%), dilatada idiopática (15%), valvar (12%) e doença de Chagas (11%). Os pacientes apresentaram alta taxa de mortalidade intra-hospitalar (13%) e baixa taxa de prescrição de medicamentos baseados em evidências.¹⁵

Esta taxa de mortalidade foi maior do que a de 4% reportada nos registros internacionais de IC aguda. Nestes registros, a mortalidade em 1 ano de pacientes com IC aguda foi 11% a 17%, e a necessidade de reinternação ocorreu em 44% a 66% dos casos.^{572,574}

Quadro 16.3 – Diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca (IC). O que não devemos fazer?

Estratégias que não trazem benefícios e/ou colocam paciente em risco	
Recomendações	Classe
Ecocardiografia periódica em intervalos predefinidos	III
Antagonista dos receptores da aldosterona associado com (a) IECA e BRA, (b) se creatinina > 2,5 mg/dL ou (c) se hipercalemia persistente	III
Sacubitril/valsartana associado a IECA ou em intervalo menor que 36 horas da última dose de IECA	III
Digoxina para disfunção de VE assintomática ou com ICfEp em ritmo sinusal	III
Início de diuréticos na IC assintomática	III
TRC para IC em pacientes com morfologia de BCRD e duração QRS ≤ 160 milissegundos	III
TRC ou CDI em pacientes com expectativa de vida limitada	
Bloqueadores de canal de cálcio não diidropiridínicos (verapamil/diltiazem) ou bloqueadores alfa-adrenérgicos (doxazosina/prazosina) como anti-hipertensivos na IC	III
Saxagliptina e as tiazolidinedionas (glitazonas) como antidiabéticos na IC	III
IECA, BRA e antagonistas dos receptores mineralocorticoides durante gestação	III

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; VE: ventrículo esquerdo; ICfEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; BCRD: bloqueio completo de ramo direito; CDI: cardioversor/abridor cardíaco implantável.

A IC aguda é classificada de acordo com quatro aspectos: síndrome clínica de apresentação (insuficiência ventricular esquerda, IC congestiva, choque cardiogênico e edema agudo de pulmão); tempo de evolução da doença (IC aguda nova ou crônica agudizada); tipo de disfunção ventricular (IC com ICfEp – considerada FEVE > 50%; IC com ICfEr – ou seja, com FEVE 40% e 50%; e ICfEr representada por FEVE < 40%); e modelo clínico-hemodinâmico, por meio do exame clínico avalia a presença de congestão ou baixo débito cardíaco, classificando o paciente em quatro categorias (quente-congesto, se sem baixo débito com congestão; quente-seco, se sem baixo débito ou congestão; frio-congesto, se baixo débito e congestão; e frio-seco, se com baixo débito e sem congestão).^{575,576}

1.2. Abordagem inicial dos pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca aguda na sala de emergência

A abordagem inicial dos pacientes na sala de emergência com suspeita de IC aguda deve ser realizada de forma sistemática, seguindo quatro etapas distintas de avaliação: definição de risco imediato de vida, diagnóstico de IC aguda, perfil de risco prognóstico intra-hospitalar e terapêutica admissional (Figura 1.1). Estas quatro etapas da abordagem inicial sistematizada devem ser realizadas idealmente dentro dos primeiros 120 minutos de admissão, para estabelecer, de forma rápida, o tratamento da IC aguda, o que terá como benefício uma melhor evolução prognóstica intra-hospitalar.⁵⁷⁷⁻⁵⁷⁹

1.3. Definição de paciente com alto risco de vida imediato

Na admissão dos pacientes com suspeita clínica de IC aguda, devemos, inicialmente, identificar se o paciente encontra-se em alto risco imediato de vida, por meio da avaliação do fator causal, da apresentação clínica, da presença de arritmias ou bradiarritmias ou alterações isquêmicas agudas no ECG, e da presença de elevação de troponina ou dos indicadores de inflamação. Estes pacientes devem ser

identificados e tratados nos primeiros 30 minutos da admissão, por meio de fluxogramas terapêuticos específicos, pois a intervenção terapêutica específica precoce é um importante determinante na evolução prognóstica intra-hospitalar destes pacientes (Quadro 1.1).^{2,577}

1.4. Fluxograma diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda

O fluxograma de avaliação diagnóstica define não somente a presença ou não da IC aguda, mas fornece amplo entendimento etiopatogênico, fisiopatológico, hemodinâmico e prognóstico da IC aguda, que deve ser realizado nas primeiras 2 horas após a admissão na sala de emergência.

Ao fim do fluxograma, a definição da conduta terapêutica será mais adequada para o controle dos distúrbios que estiverem associados à IC aguda. As etapas de avaliação do fluxograma seguem uma lógica na construção do racional diagnóstico: presença ou não de IC aguda; modelo fisiopatológico de apresentação (aguda nova ou crônica agudizada); tipo de insuficiência cardíaca (ICfEp ou ICfEr); definição do fator etiológico e a presença do fator descompensador; modelo clínico-hemodinâmico; presença de comorbidades não cardiovasculares descompensadas; e, por fim, perfil de risco prognóstico clínico admissional.

O diagnóstico estabelecido na avaliação admissional pode ser alterado durante a internação, de acordo com os resultados dos exames complementares ou com a evolução clínica, de modo que não devemos ter uma visão diagnóstica estática, mas dinâmica da IC aguda, assim como da terapêutica estabelecida (Figura 1.2).^{2,577}

1.4.1. Suspeita diagnóstica clínica de insuficiência cardíaca aguda

A suspeita clínica de IC aguda tem como base a identificação da presença de congestão pulmonar ou sistêmica por meio da história clínica e do exame físico. A congestão

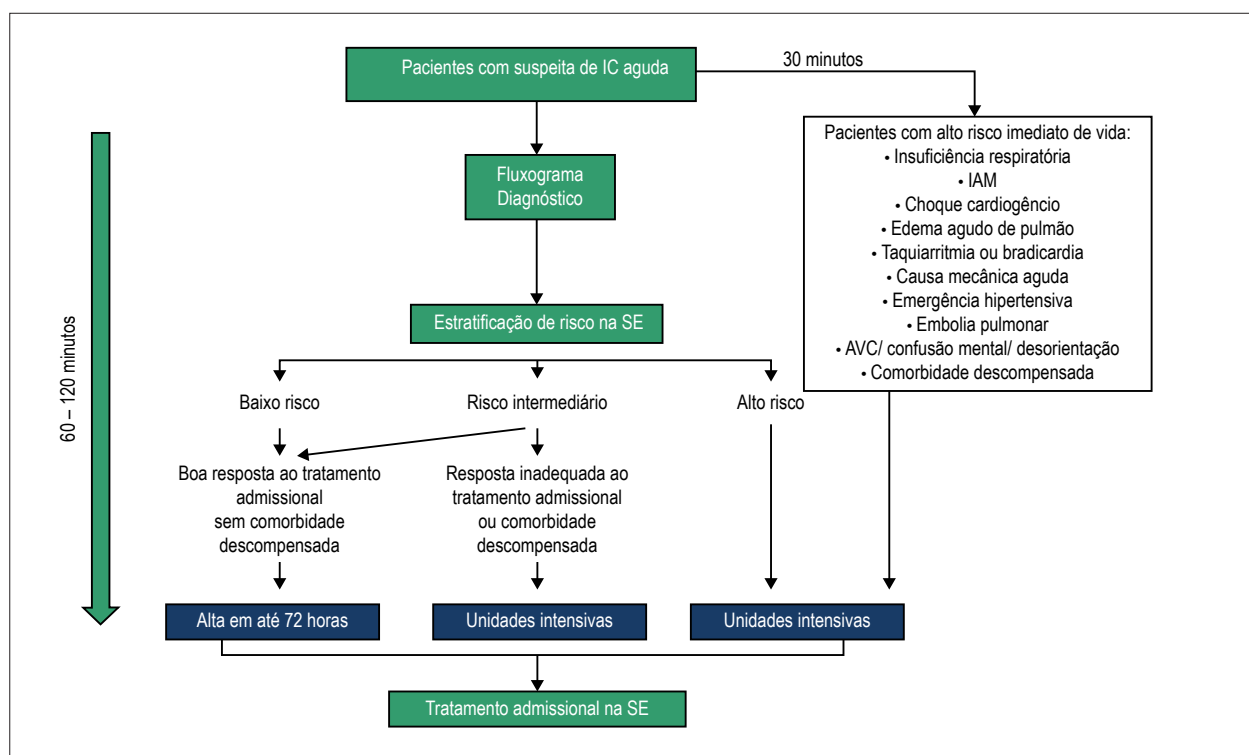


Figura 1.1 – Fluxograma de abordagem admissional da insuficiência cardíaca (IC) aguda na sala de emergência (SE). IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Quadro 1.1 – Identificação de presença de risco imediato de vida e abordagem terapêutica

	Atuações terapêuticas
Presença de insuficiência respiratória aguda	Cateter de oxigênio/ ventilação não invasiva/ tubo orotraqueal + suporte mecânico ventilatório Broncodilatadores ^{577,580}
IAM	Angioplastia primária/ trombolítico ⁵⁸¹
Presença de choque cardiogênico	Inotrópicos/ BIA/ suporte mecânico circulatório ⁵⁸²
Sinais neurológicos de AVC ou confusão mental e desorientação	Avaliação neurológica/ protocolo de AVC
Presença de taquiarritmia ou bradicardia grave	Cardioversão elétrica/ marca-passo provisório transcutâneo ⁵⁷⁷
Emergência hipertensiva	Nitroprussiato de sódio/ nitroglicerina por via intravenosa ^{583,584}
Fator causal mecânico ou lesão valvular aguda	ETE/ intervenção cirúrgica ou percutânea ⁵⁷⁷
Embolia pulmonar	Trombolítico ⁵⁸⁵
Comorbidades: sepse e diabetes melito descompensado	Protocolos de sepse e de diabetes

IAM: infarto agudo do miocárdio; BIA: balão intra-aórtico; AVC: acidente vascular cerebral; ETE: ecocardiograma transesofágico.

está presente em cerca de 90% dos pacientes, e o baixo débito cardíaco em 10% (Quadro 1.2). Os achados clínicos, ao serem analisados de forma agrupada pelos critérios diagnósticos de Framingham (Quadro 1.3), apresentam maior acurácia diagnóstica, podendo chegar a 75%. A história clínica pregressa ou de internação por IC bem definidos, assim como a identificação do fator causal ou agravante, são fortes indicadores de diagnóstico positivo de IC aguda.^{19,586}

Os exames laboratoriais e de imagem devem ser solicitados na admissão, para complementar a avaliação clínica no diagnóstico da IC aguda, definir o fator causal e o diagnóstico diferencial, detectar comorbidades que possam agravar a IC aguda, definir e quantificar a congestão pulmonar e sistêmica, e na presença de baixo débito cardíaco, assim como auxiliar no estabelecimento do perfil de risco admissional e prognóstico intra-hospitalar.

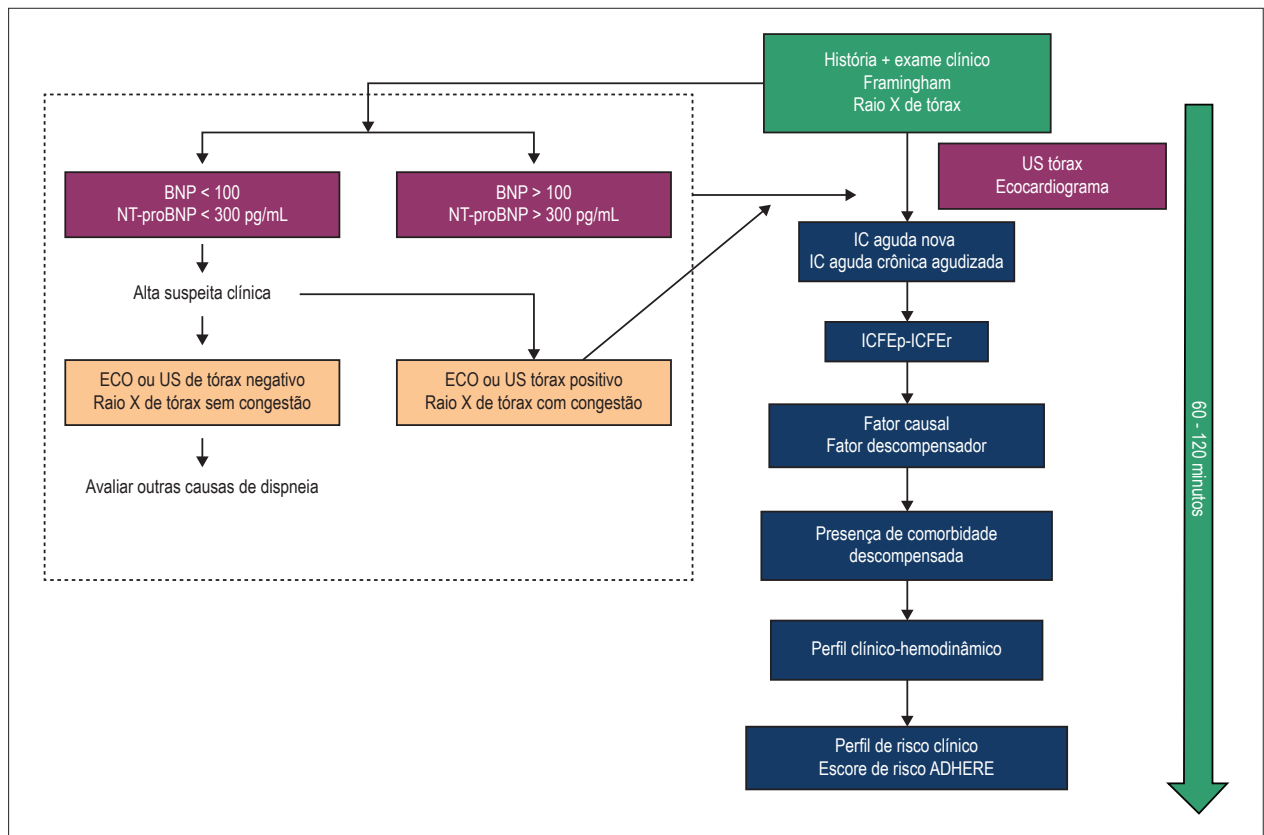


Figura 1.2 – Fluxograma de avaliação diagnóstica admissional da insuficiência cardíaca (IC) aguda. US: ultrassom; BNP: peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B; ECO: ecocardiograma; ICFep: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Quadro 1.2 – Identificação de congestão e baixo débito cardíaco

Sinais e sintomas de congestão	Sinais e sintomas de baixo débito cardíaco
Dispneia progressiva aos esforços	PAS < 90 mmHg
Dispneia paroxística noturna	PAS < 110 mmHg em pacientes previamente hipertensos
Ortopneia	Fadiga
Taquipneia (FR > 22 irpm)	Extremidades frias com perfusão reduzida
Esforço respiratório	Sudorese fria
Edema pulmonar agudo	Pressão arterial com largura de pulso* < 25%
Turgência jugular a 45°	Desorientação
Refluxo hepatojugular	Lactato elevado
Galope de terceira bulha	
Estertores pulmonares crepitantes	
Edema de membros inferiores	
Ascite	
Cardiomegalia ao raio X de tórax	
Hipertensão venocapilar ou derrame pleural ao raio X de tórax	

* Largura de pulso corresponde a pressão arterial sistólica – pressão arterial diastólica/ pressão arterial sistólica x 100. FR: frequência respiratória; PAS: pressão arterial sistólica.

Diretrizes

Quadro 1.3 – Critérios de Framingham para avaliação diagnóstica de insuficiência cardíaca aguda

Critérios maiores	Critérios menores
Dispneia paroxística noturna	Edema de tornozelo bilateral
Turgência jugular a 45°	Tosse noturna
Refluxo hepatojugular	Dispneia aos mínimos esforços
Esteriores pulmonares crepitantes	Derrame pleural
Cardiomegalia ao raio X de tórax	Taquicardia
Edema pulmonar agudo	
Galope de terceira bulha	

Para o diagnóstico de insuficiência cardíaca: dois critérios maiores e um menor, ou um maior e dois menores. Para a utilização dos critérios menores é necessária a ausência de qualquer condição que possa justificar a presença de um dos critérios.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
BNP, NT-proBNP para auxílio no diagnóstico de IC aguda, se dúvida diagnóstica	I	A	571,587,588
NT-proBNP em uso de Sacubitril-valsartana na IC aguda, se dúvida diagnóstica	I	A	589
Eletrocardiograma de 12 derivações na admissão: para definição do ritmo, síndrome coronária aguda (SCA), taqui e bradiarritmias	I	C	-
Radiografia de tórax	I	B	-
Ecocardiograma transtorácico para avaliação estrutural cardíaca, função ventricular, congestão pulmonar e sistêmica, e pesquisa do fator desencadeante da descompensação	I	C	-
Ressonância magnética cardíaca (RMC) para avaliação funcional e morfológica em pacientes com suspeita de miocardite aguda ou Takotsubo	IIA	B	2,575,577
Angiografografia na admissão para avaliação na suspeita diagnóstica de SCA ou Takotsubo	I	B	581,582

Os peptídeos natriuréticos, quando disponíveis, devem ser utilizados de rotina na avaliação diagnóstica admissional na sala de emergência de pacientes com dispneia ou suspeita de IC aguda, pois apresentam alto valor preditivo de IC quando analisados de forma isolada, ou quando associados ao exame clínico e radiológico do tórax.^{19,586-588} Os peptídeos natriuréticos apresentam alta capacidade de afastar o diagnóstico (alta sensibilidade), na presença de níveis séricos de BNP < 100 pg/mL e NT-proBNP < 300 pg/mL.^{127,589-591}

Em decorrência dos vários fatores clínicos que podem estar associados a elevação dos peptídeos natriuréticos, reduzindo sua capacidade preditiva diagnóstica positiva, níveis séricos intermediários de BNP entre 100 e 500 pg/mL, ou NT-proBNP entre 300 e 900 pg/mL necessitam da correlação clínica para confirmação do diagnóstico da IC aguda. Por outro lado, a presença de níveis elevados de BNP > 500 pg/mL e NT-proBNP > 900 pg/mL indicam fortemente diagnóstico de IC aguda.^{22,592}

Em situações clínicas de rápida instalação, como edema agudo de pulmão em *flush*, na insuficiência mitral aguda, ou no *cor pulmonale* agudo, podemos observar níveis não elevados dos peptídeos natriuréticos. Em pacientes em uso do medicamento sacubitril-valsartana, a inibição da neprilisina pelo sacubitril promove elevação nos níveis séricos do BNP, mas não do NT-proBNP, interferindo na acurácia diagnóstica do BNP. Nestes pacientes, devemos utilizar o NT-proBNP.⁵⁹³

Outros exames laboratoriais que devem ser solicitados na admissão são: troponina (na suspeita de doença arterial coronária, miocardite ou Takotsubo); eletrólitos (Na, K e Mg); função renal (ureia/ creatinina); proteína C-reativa; coagulograma; proteínas totais e frações; hemograma completo; transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e bilirrubinas; TSH, se > 60 anos ou suspeita de doença tireoidiana; glicemia; e gasometria venosa e lactato.

O ECG permite suspeitar da etiologia da IC e da causa da descompensação. A presença de um ECG normal é incomum, próximo de 13%, e praticamente exclui doença miocárdica crônica. Na admissão do paciente, é necessária a avaliação por meio do monitor, com confirmação posterior pelo ECG de taquiarritmias ou bradiarritmias, que demandem intervenção terapêutica imediata.⁵⁹⁴

A radiografia de tórax deve ser realizada no leito e em pacientes de baixo risco, no gabinete em projeção posteroanterior e perfil. Permite avaliação da área cardíaca e da congestão pulmonar, e ajuda na diferenciação de causas torácicas e pulmonares da dispneia. Porém, devemos ter em mente que uma radiografia normal não afasta congestão pulmonar, principalmente em pacientes com IC crônica agudizada. IC e valor preditivo tornam-se mais importante na presença de sinais e sintomas.⁵⁹⁵

O ecocardiograma deve ser realizado em todos os pacientes dentro das primeiras 48 horas da admissão. A realização precoce do ecocardiograma apresenta particular importância nos pacientes com choque cardiogênico e IC aguda nova, e as definições do fator etiológico, do grau da disfunção ventricular, da avaliação da congestão pulmonar e sistêmica, e da identificação de fator mecânico são importantes para o direcionamento precoce da terapêutica admissional.

O ultrassom de tórax é um instrumento no complemento da avaliação clínica à beira de leito podendo ser manuseado

por não especialista em ecocardiografia, com alta acurácia na detecção de congestão pulmonar e sistêmica. Ele permite uma estimativa do tipo e do grau de disfunção ventricular, e do diagnóstico do fator causal. Por sua portabilidade e disponibilidade, permite também repetidas reavaliações, fornecendo monitorização clínico-hemodinâmica em resposta à terapêutica. O ultrassom de tórax não substitui a avaliação pelo ecocardiograma transtorácico, que deve ser realizado o mais brevemente possível, para confirmar e complementar as informações obtidas inicialmente.⁵⁹⁶⁻⁵⁹⁹

1.4.2. Modelos clínicos de desenvolvimento da insuficiência cardíaca aguda

A IC aguda pode se instalar de forma progressiva ou aguda em pacientes com IC prévia, que caracteriza IC aguda crônica agudizada, ou em pacientes sem história prévia de IC ou doença cardíaca estrutural, que são caracterizados como IC aguda nova. A diferenciação entre estas duas formas de apresentação é de fundamental importância na definição da estratégia terapêutica e no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na descompensação da IC (Quadro 1.4).^{575,600,601}

1.4.3. Pesquisa de fatores de descompensação da insuficiência cardíaca aguda

Cerca de 50% dos pacientes apresentam um fator clínico responsável pela descompensação ou agravamento da IC. Por vezes, o quadro clínico predominante pode ser do fator descompensador e não da IC aguda. Sua identificação e seu tratamento são importantes, pois sua persistência pode significar a refratariedade ao tratamento da IC aguda (Quadro 1.5)^{602,603}

1.4.4. Pesquisa de comorbidades descompensadas

A detecção da presença de comorbidades descompensadas não cardiovasculares faz parte do fluxo diagnóstico admissional, e estes fatores podem ser confundidos como descompensadores da IC. Sua identificação e seu controle

terapêutico são partes integrantes do tratamento da IC aguda, pois influenciam na resposta terapêutica da IC aguda e no prognóstico intra-hospitalar. Cerca de 75% dos pacientes apresentam ao menos uma comorbidade, sendo as mais comumente observadas diabetes, DPOC, asma brônquica, hipotireoidismo, insuficiência renal crônica agudizada, ansiedade e depressão.⁶⁰⁴

1.4.5. Perfil clínico-hemodinâmico

A avaliação clínica de sinais de congestão pulmonar ou sistêmica, e da presença ou não de baixo débito cardíaco estabelece quatro modelos clínicos-hemodinâmicos, sendo o perfil de congestão associado à ausência de sinais de baixo débito cardíaco (quente-congesto) o mais frequentemente observado e de melhor prognóstico, e o manuseio terapêutico com diuréticos e vasodilatadores.

Cerca de 20% dos pacientes apresentam o modelo de congestão associado ao baixo débito cardíaco (frio-congesto).

Quadro 1.5 – Fatores de descompensação da insuficiência cardíaca aguda

Medicamentos inadequados	HAS não controlada
Dieta inadequada	Endocardite
Estresse emocional/físico	Embolia pulmonar
IAM	Diabetes não controlado
Miocardite	Anemia
Arritmias ventriculares frequentes	Doença da tireoide
Fibrilação atrial ou flutter atrial	Álcool/drogas
Marca-passo DDD ou VVI	Desnutrição
Insuficiência renal aguda	Dissecção aórtica
Presença de infecção	Insuficiência mitral ou aórtica agudizada

IAM: infarto agudo do miocárdio; DDD: marca-passo dupla câmara; VVI: marcapasso unicameral; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Quadro 1.4 – Características fisiopatológicas e clínicas da insuficiência cardíaca (IC) aguda crônica descompensada e IC aguda nova

IC aguda crônica descompensada (60% a 75% dos pacientes)		IC aguda nova (25% a 40% dos pacientes)	
Mecanismo	↓ Contratilidade Retenção de água e de sódio	↑ Pós-carga E/OU Disfunção diastólica do VE Perda aguda da contração	
Padrão de congestão	Aumento global da volemia (hipervolêmico absoluto)	Redistribuição da volemia da periferia para o pulmão (hipovolêmico periférico, hipervolêmico no pulmão)	
Início dos sintomas	Gradual (dias)	Rápido (horas)	
Sintoma principal	Dispneia ou fadiga	Dispneia	
PAS	Normal ou baixa	Alta ou normal/ incomum baixa	
PD2	+++	+++++	
FEVE e DC	Reduzidos	Normais ou reduzidos	
Edema de MIS	Frequente	Infrequente	
Ganho de peso	Sim	Não	

VE: ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; PD2: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DC: débito cardíaco; MIS: membros inferiores.

Diretrizes

Estes pacientes apresentam pior prognóstico e, frequentemente, necessitam de suporte inotrópico associado a diuréticos.⁶⁰⁵ Esta classificação clínico-hemodinâmica da admissão ajuda a estabelecer as prioridades terapêuticas e uma estimativa inicial do prognóstico.

A dificuldade de se estabelecer com precisão esta classificação é a baixa acurácia do exame clínico (cerca de 50%) em estimar com precisão a real condição clínico-hemodinâmica, como bem demonstrado em estudos comparativos com monitorização hemodinâmica invasiva à beira de leito ou com bioimpedância, na sala de emergência. Nos pacientes com baixo débito cardíaco, o exame clínico apresenta a menor acurácia diagnóstica.^{606,607}

A utilização do ecocardiograma transtorácico ou ultrassom torácico em conjunto com a avaliação clínica ajuda de forma significativa a estabelecer com maior certeza o modelo clínico-hemodinâmico do paciente.⁵⁹⁷⁻⁵⁹⁹ A monitorização invasiva com cateter de Swan-Ganz nos pacientes com IC aguda está somente indicada nas situações clínicas com instabilidade hemodinâmica sem definição da condição volêmica ou de débito cardíaco, para melhor definição da estratégia terapêutica.

1.4.6. Perfil de risco admissional

A estimativa do perfil de risco admissional do paciente de mortalidade intra-hospitalar deve ser estabelecida por meio do perfil de risco clínico, que avalia a apresentação clínica da IC aguda (Quadro 1.6)⁶⁰⁸⁻⁶¹⁰ e pelo de escores de risco. Dentre eles, o mais validado é a escala de risco do registro ADHERE, que utiliza as variáveis de PAS, *blood urea nitrogen* (BUN; ureia) e creatinina sérica (Tabela 1.1).⁶¹¹ De acordo com o perfil de risco admissional, os pacientes são alocados nos protocolos terapêuticos e na unidade de internação mais adequada.

Aproximadamente 77% dos pacientes têm apresentação de baixo risco ou intermediário baixo, com ausência de comorbidades cardiovasculares descompensadas. Estes pacientes podem ser tratados em unidade observacional de insuficiência cardíaca, com possibilidade de 50% terem alta após atendimento sem necessidade de admissão, e até 80% terem alta hospitalar em até 72 horas.⁶¹² A unidade observacional pode ser uma estrutura física na sala de emergência ou protocolo que pode ser instituído em qualquer unidade hospitalar. Os benefícios clínicos apresentados envolvem redução do tempo de internação hospitalar com segurança clínica, demonstrado pelo baixo índice de complicações intra-hospitalar, e redução de reinternação em 30 dias, com perfil custo efetividade favorável.^{613,614}

O protocolo tem quatro etapas principais, que necessitam ser cumpridas para o alcance dos benefícios clínicos: (1) diagnóstico precoce e tratamento intenso e precoce para descongestão da IC aguda; (2) monitorização clínica e laboratorial frequentes para detectar e corrigir precocemente o desenvolvimento de para-efeitos (Quadro 1.7); (3) orientação terapêutica e de hábitos de vida pré-alta hospitalar; (4) reavaliação clínica e laboratorial em até 7 dias pós alta hospitalar.⁶¹⁵⁻⁶¹⁷ O perfil de risco destes pacientes deve ser reavaliado frequentemente, pois eles podem evoluir para uma condição de risco mais elevada, indicando a necessidade de revisão da estratégia terapêutica.

2. Manejo do paciente com insuficiência cardíaca aguda descompensada

2.1. Fluxograma terapêutico admissional

O manuseio terapêutico admissional dos pacientes com IC aguda tem como objetivos a correção dos distúrbios

Quadro 1.6 – Indicadores do perfil de risco clínico admissional da insuficiência cardíaca (IC) aguda

Baixo risco	Alto risco
Ausência de fatores de risco imediato de vida (Quadro 1.1)	Presença de fatores de risco imediato de vida (Quadro 1.1)
Ausência de comorbidade descompensada	Presença de comorbidade descompensada
IC aguda nova por crise hipertensiva	IC aguda nova
IC crônica agudizada	Perfil frio-congesto
Perfil quente-congesto	PAS < 90 mmHg
PAS > 110 mmHg	FC > 130 ppm ou < 40 bpm
FC < 130 bpm	FR > 32 irpm com esforço respiratório
FR < 32 irpm	SatO ₂ < 90% com suporte de oxigênio
SatO ₂ > 90% sem suporte de oxigênio	SatO ₂ < 90% com suporte de oxigênio após 90 minutos de VNI
SatO ₂ > 90% com suporte de oxigênio sem esforço respiratório	Necessidade de suporte inotrópico ou vasodilatador por via endovenosa contínuo
SatO ₂ > 90% após VNI de até 90 minutos	Disfunção orgânica acometendo ≥ 2 órgãos
Creatinina < 2,0 mg/dL	Troponina I elevada
Ureia < 92 mg/dL	Lactato ≥ 2 mmol/dL
	Infecção ou inflamação aguda
	Agitação ou alteração do nível de consciência

PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; SatO₂: saturação de oxigênio; VNI: ventilação não invasiva.

Tabela 1.1 – Escala e risco ADHERE de mortalidade intra-hospitalar

Perfil de risco	BUN (mg/dL)	PAS (mmHg)	Mortalidade (%)
Baixo	≤ 43	≥ 115	2,14
Intermediário baixo	≤ 43	≤ 115	5,49
Intermediário médio	≥ 43	≥ 115	6,4
Intermediário alto	≥ 43 (Cr < 2,7)	≤ 115	12,28
Alto	≥ 43 (Cr ≥ 2,7)	≤ 115	21,9

BUN: blood urea nitrogen; PAS: pressão arterial sistólica; Cr: creatinina.

Quadro 1.7 – Avaliação dos parâmetros clínicos-hemodinâmicos e laboratoriais nos pacientes

Parâmetro	Frequência da monitorização
FC, FR, PA, ECG e oximetria (SatO ₂)	Medição contínua
PNI	A cada 15 minutos durante o ajuste de vasodilatadores venosos A cada 30 minutos de forma regular
Balanço hídrico parcial	A cada 6 horas
Ureia, creatinina, sódio, potássio e magnésio	A cada 6 a 12 horas, durante terapêutica intensa de descongestão
Lactato venoso	A cada 12 horas (caso alterado) A cada 24 horas
Raio X de tórax	A cada 24 horas
ECG de 12 derivações	A cada 24 horas
Proteína C-reativa titulada e hemograma	A cada 24 horas
Troponina I	A cada 24 horas (caso positiva)

FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PA: pressão arterial; ECG: eletrocardiograma; SatO₂: saturação arterial de oxigênio; PNI: pressão não invasiva.

cardiopulmonares reconhecidos por meio da avaliação sistemática do fluxograma diagnóstico, para estabelecer a estratégia da abordagem terapêutica. Temos, como principais distúrbios a serem identificados e corrigidos, presença de situação clínica de risco imediato de vida; suporte respiratório; terapêutica para correção dos distúrbios clínicos e hemodinâmicos; tratamento dos fatores causais e desencadeantes; e tratamento de comorbidades descompensadas associadas.

2.1.1. Presença de situação clínica de risco imediato de vida

O reconhecimento, na admissão ou durante as primeiras 24 horas, da presença das situações clínicas que coloquem o paciente em alto risco de vida, deve ser feito de forma rotineira, pois estabelece fluxogramas terapêuticos com protocolos associados a equipes assistenciais específicas conforme discutido nos itens 4 e 5 da IC Aguda.

2.1.2. Suporte respiratório

A presença de congestão pulmonar, associada ou não à redução do débito cardíaco, ocasiona redução da função pulmonar e aumento do *shunt* intrapulmonar, com consequente hipoxemia e aumento do trabalho respiratório. Esta situação leva à acidose metabólica e à disfunção orgânica, bem como ao comprometimento da função

cardíaca, por aumento da impedância arterial pulmonar ao ventrículo direito pela congestão e vasoconstricção pulmonar, e pela depressão da contração ventricular por hipóxia e acidose metabólica.

O suporte respiratório tem como alvos estabelecer Saturação de Oxigênio (SatO₂) > 90% e redução do trabalho respiratório, tendo como opções a oxigenoterapia com cateter nasal ou máscara, o suporte ventilatório não invasivo com pressão positiva e o suporte ventilatório invasivo com pressão positiva.

Oxigenoterapia está indicada em todos os pacientes com SatO₂ < 90%, com cateter nasal ou máscara, com oxigênio a 100% 3 a 5 L/minuto, sendo que, em pacientes com DPOC, o recomendado é 1 a 2 L/minuto, para evitar a indução de hipercapnia.⁶¹⁸⁻⁶²⁰

Suporte ventilatório não invasivo com pressão positiva está indicado em todos os pacientes com SatO₂ < 90% com esforço respiratório, ou desconforto respiratório, que não apresentaram melhora com oxigenoterapia. Também está indicado nos pacientes com edema agudo de pulmão, com benefícios comprovados na redução de evolução para suporte ventilatório invasivo. Nos pacientes com edema agudo de pulmão associados com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), não há benefício comprovado para redução da mortalidade com o suporte invasivo.⁶²¹⁻⁶²⁴

Diretrizes

A ventilação não invasiva tem como principais objetivos a redução do trabalho e desconforto respiratório, e a hipóxia, com pouca atuação da redução da congestão pulmonar. A ventilação não invasiva oferece suporte ventilatório até que as medidas terapêuticas de redução da congestão promovam a melhora ventilatória. Na necessidade de manutenção prolongada de ventilação não invasiva, devemos avaliar a eficácia da intensidade da terapêutica de descongestão ou a presença de outros fatores agravantes não identificados, como infecção respiratória, tromboembolismo pulmonar ou broncoespasmo.

O suporte ventilatório invasivo deve ser considerado nos pacientes que se mantêm sintomáticos e/ou hipoxêmicos mesmo com outras formas não invasivas de suporte de oxigênio, quando há insuficiência respiratória aguda, com choque cardiogênico, na presença de desorientação, ou caso exista alguma contraindicação ao suporte mecânico respiratório não invasivo.

2.1.3. Terapêutica para correção dos distúrbios clínicos e hemodinâmicos

O racional terapêutico da IC aguda é estabelecido pela análise em conjunto das variáveis clínicas obtidas do fluxograma de diagnóstico admissional (Figura 2.1): modelo de desenvolvimento da IC aguda + fator causal + PAS + modelo clínico hemodinâmico. Apresentamos dois fluxogramas terapêuticos de tratamento baseados no modelo de desenvolvimento da IC aguda (Figuras 2.1 e 2.2).

2.2. Terapêuticas admissionais e manutenção na insuficiência cardíaca aguda

2.2.1. Diuréticos para controle da congestão

O alvo terapêutico principal na IC aguda é a redução da congestão, que está presente em cerca de 85% dos pacientes.

A furosemda é o principal diurético utilizado, devendo ser utilizado de forma intensa e com início precoce, para promover a descongestão de forma eficaz, com resultados de melhora clínica, redução do tempo de internação e reinternação por IC.^{579,625,626}

A furosemda deve ser administrada por via intravenosa, na dose inicial de 20 a 40 mg, em bólus, em pacientes que não vinham em uso prévio e naqueles com uso crônico. A dose deve ser, no mínimo, equivalente a de uso prévio. A posologia e os intervalos dos diuréticos devem alcançar os alvos clínicos de descongestão (Tabela 2.1).

São alvos clínicos com a terapêutica diurética de descongestão (8-10): diurese (1 L nas primeiras 6 horas; 1,5 a 2,5 mL/kg/hora); ausência de ortopneia e esforço respiratório em 24 horas; ausência de dispneia aos mínimos esforços em até 72 horas; $\text{SatO}_2 > 90\%$ em ar ambiente; frequência cardíaca < 100 ppm; frequência respiratória < 22 irpm; PAS 110 a 130 mmHg.

O estudo DOSE foi o maior randomizado na avaliação de estratégias diuréticas em pacientes com IC. O uso de doses maiores de diuréticos (2,5 vezes a dose oral em uso prévio) foi associado a maior alívio de dispneia, perda de peso e perda de volume, apesar de piora transitória da função renal.²³⁴ Estes achados corroboram outros trabalhos, nos quais uma estratégia mais agressiva de remoção de fluidos foi associada à piora transitória de função renal, porém com maiores taxas de sobrevida, exceto se a piora de função renal ocorrer em vigência de congestão persistente ou deteriorização clínica.⁶²⁷⁻⁶²⁹

A resposta terapêutica da furosemda depende de vários fatores que influenciam em sua atuação, devendo ser identificados e corrigidos para potencializar a ação diurética (Quadro 2.1).⁶³⁰

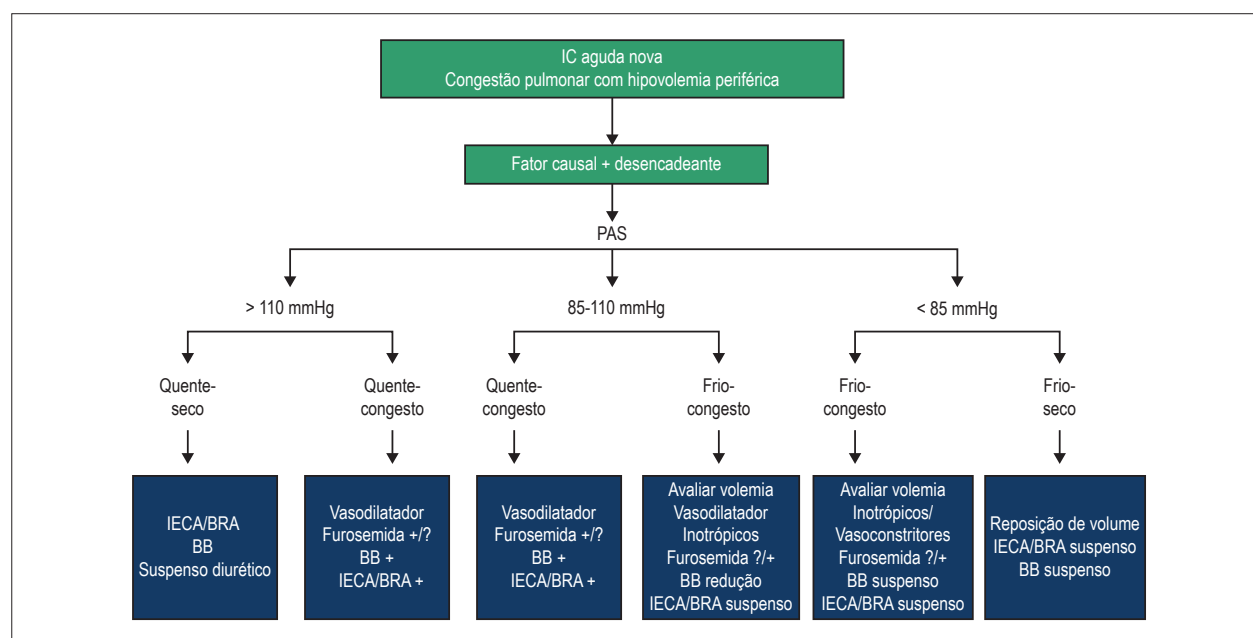


Figura 2.1 – Fluxograma terapêutico da insuficiência cardíaca (IC) aguda nova. PAS: pressão arterial sistólica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; BB: betabloqueador.

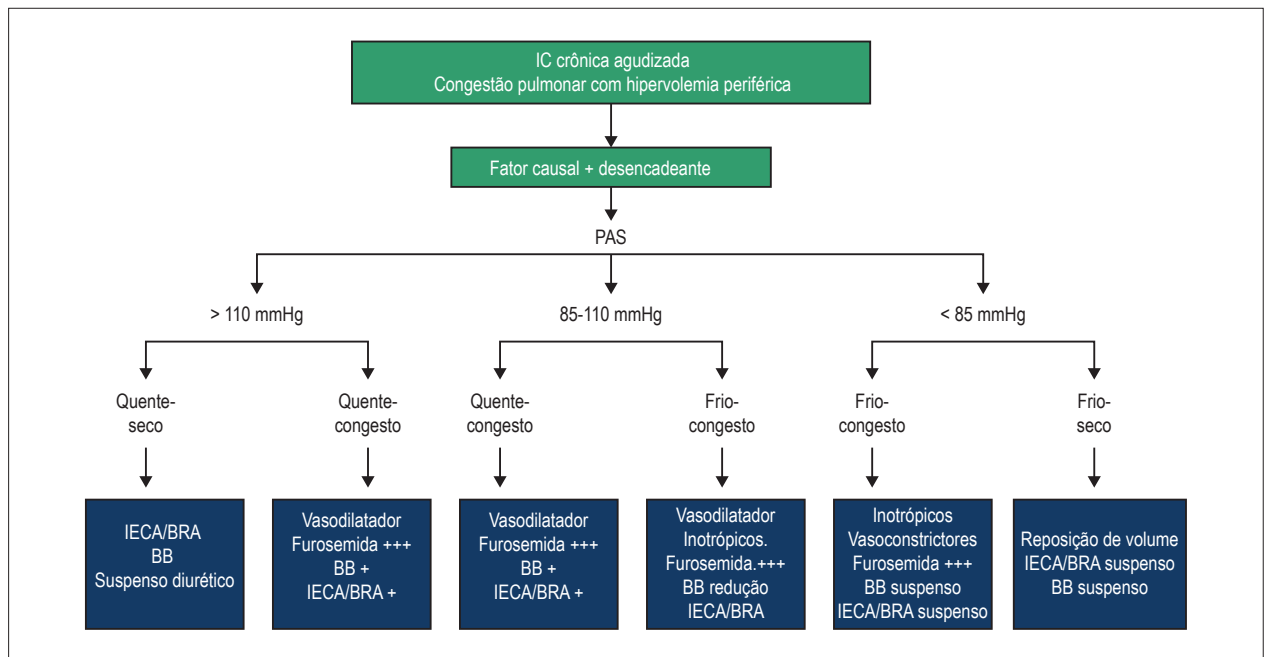


Figura 2.2 – Fluxograma terapêutico da insuficiência cardíaca (IC) crônica agudizada. PAS: pressão arterial sistólica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; BB: betabloqueador.

Tabela 2.1 – Posologia e intervalo dos diuréticos

Diuréticos	Via	Dose inicial (mg)	Intervalo (horas)	Dose máxima (mg)
Diuréticos de alça				
Furosemida	IV	20	4-4/6-6	240
Bumetanida	IV	0,5-2,0	6-6	10
Tiazídicos				
Hidroclorotiazida	VO	25	24-24/12-12	100
Clortalidona	VO	12,5	24-24/12-12	50
Indapamida	VO	2,5	24-24	5,0
Poupadores de potássio				
Espironolactona	VO	25	24-24/12-12	50
Amilorida	VO	2,5	24-24	20
Triantereno	VO	25	24-24	100

IV: intravenosa; VO: via oral.

Quadro 2.1 – Fatores determinantes de resistência à ação diurética da furosemida

Fatores de resistência a ação da furosemida	Medidas terapêuticas
Hiponatremia	Reposição sódio – solução hipertônica
Hipotensão arterial	Suspensão de vasodilatadores e betabloqueadores; uso de inotrópicos
Hipoalbuminemia	Reposição de albumina 1 hora antes
Uso crônico prévio de diuréticos	Associação com diuréticos tiazídicos e espironolactona
Baixo débito	Inotrópicos ou vasodilatadores
Hipovolemia relativa	Solução hipertônica
Insuficiência renal	Altas doses de diuréticos ou ultrafiltração ou diálise

Diretrizes

2.2.2. Síndrome cardiorenal

Insuficiência renal e IC aguda são condições comuns e podem coexistir em até 40% dos pacientes, sendo este quadro definido como “síndrome cardiorenal”. O desenvolvimento da síndrome cardiorenal está relacionado a um pior prognóstico intra-hospitalar. A pressão venosa central, associada ou não a baixo fluxo, ou a hipotensão arterial e inflamação são os determinantes mais importantes da síndrome cardiorenal.⁶³¹

Na ausência de resposta adequada aos diuréticos, os pacientes necessitam de métodos alternativos, para remoção de fluido e redução de escórias nitrogenadas. Dentre os métodos alternativos que podem ser utilizados nestes pacientes refratários ao tratamento clínico, destacamos a ultrafiltração e a diálise.

2.2.2.1. Ultrafiltração e diálise

A ultrafiltração venovenosa envolve a remoção do excesso de fluidos, por meio de membrana semipermeável, com um gradiente de pressão transmembrana.⁶³² No estudo UNLOAD (*Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure*), o grupo ultrafiltração apresentou maior perda de peso e similar melhora do escore de dispneia em 48 horas, em relação ao tratamento padrão.⁶³³ A ultrafiltração necessita de ser ajustada de acordo com necessidade individual de retirada de cada paciente, pois, de forma padronizada, pode induzir a piora da função renal, sem benefícios clínicos.⁶³³ Na presença de distúrbios metabólicos além da hipervolemia, estaria indicado o uso de hemodiálise, nos pacientes que desenvolvem insuficiência renal aguda ou agudização da insuficiência renal crônica.⁶³⁴

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Prescrição de diuréticos no tratamento de congestão em doses endovenosas equivalentes ou o dobro das doses orais utilizadas	I	B	234,626
Monitorização frequente de sinais vitais, ingesta hídrica, débito urinário, peso, função renal, eletrólitos e sinais/sintomas de congestão	I	C	-
Realizar mudança do esquema de administração de diuréticos de doses intermitentes, para infusão contínua em pacientes com resistência a diuréticos	IIB	B	234
Associação de diuréticos de alça com diuréticos tiazídicos e/ou doses mais altas (natriuréticas) de diuréticos poupadores de potássio (espironolactona) em pacientes com resistência a diuréticos	IIA	B	630
Uso de solução hipertônica em pacientes com congestão refratária	IIA	B	630
Diálise e/ou diálise, visando à ultrafiltração, devem ser consideradas em pacientes com hipervolemia refratária e/ou insuficiência renal aguda	I	B	-

2.2.3. Vasodilatadores

Várias drogas têm sido empregadas para controle dos sintomas e correção dos distúrbios hemodinâmicos nos pacientes com IC aguda, como os diuréticos agentes vasodilatadores e inotrópicos. A decisão clínica sobre o uso de cada uma delas prende-se, fundamentalmente, à definição sobre de distúrbios hemodinâmicos de redução do débito cardíaco e aumento das pressões de enchimento estariam presentes ou seriam predominantes em cada caso.

A definição dos perfis clínico-hemodinâmicos à beira do leito, de forma não invasiva, a partir de aspectos do exame físico, é uma estratégia segura e amplamente utilizada para orientar o emprego das drogas vasodilatadoras e/ou agentes inotrópicos nos pacientes com IC aguda. Os vasodilatadores estão indicados nos pacientes com perfil hemodinâmico quente-congesto, na ausência de hipotensão arterial ou choque cardiogênico, hipovolemia ou comorbidades como sepse.

Os vasodilatadores endovenosos na IC aguda têm atuação na redução das pressões de enchimento ventricular esquerdo e na redução da impedância da ejeção do ventrículo esquerdo, melhorando o desempenho da função ventricular e a redução da insuficiência mitral e aórtica. Estes efeitos também ocasionam aumento do débito cardíaco e melhoram a perfusão renal, com aumento do débito urinário (Quadro 2.2).

Os benefícios clínicos comprovados dos vasodilatadores na IC aguda são no controle da pressão arterial nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica e melhora da dispneia. Não foram observados benefícios na redução do tempo de internação, mortalidade intra-hospitalar e taxa de reinternação por IC.⁶³⁵⁻⁶³⁷

A posologia e o ajustes de doses dos vasodilatadores intravenosos na IC aguda encontram-se na tabela 2.2.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Nitroglicerina para tratamento da IC aguda em pacientes sem hipotensão	IIA	B	635,637
Nitroprussiato para tratamento da IC aguda sem evidência de isquemia miocárdica aguda	IIA	B	636

2.2.4. Inotrópicos

A utilização do suporte terapêutico com agentes inotrópicos ou vasoconstrictores aplica-se para os pacientes com hipotensão arterial sintomática, baixo débito cardíaco com disfunção orgânica ou no choque cardiogênico. Os inotrópicos têm como objetivos a melhora do débito cardíaco, a manutenção da pressão de perfusão e o fluxo adequado para os órgãos.⁶³⁸⁻⁶⁴⁰

A dobutamina segue sendo o agente inotrópico mais usado. Produz melhora hemodinâmica com aumento do débito cardíaco dose-dependente e não causa hipotensão

Quadro 2.2 – Efeitos hemodinâmicos dos vasodilatadores intravenosos

Vasodilatador	DC	PCP	PA	FC	Ação arterial – venosa
Nitroglicerina	↑	↓↓↓	↓↓	↑	6 vezes mais venosa que arterial
Nitroprussiato de sódio	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↑	Mesma atuação

DC: débito cardíaco; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; PCP: pressão capilar pulmonar.

Tabela 2.2 – Vasodilatadores intravenosos: posologia e ajustes na insuficiência cardíaca aguda

Vasodilatador	Posologia	Ajuste
Nitroglicerina	Início: 10-20 µg/minuto Máximo: 200 µg/minuto	A cada 15 minutos Aumento: 10-20 µg/minuto
Nitroprussiato de sódio	Início: 0,3 µg/kg/minuto Máximo: 5 µg/kg/minuto	A cada 15 minutos Aumento: 0,3-0,5 µg/kg/minuto

arterial. Pode ser associada à noradrenalina, em pacientes com choque cardiogênico. Apresenta como fatores limitantes seu potencial arritmogênico e a redução de sua ação com o uso prolongado e em pacientes em uso de BB.^{641,642}

A milrinona apresenta propriedades inodiladoras e promove aumento do débito cardíaco e queda da resistência vascular pulmonar e sistêmica, sem aumentar o consumo miocárdico de oxigênio. Tem a possibilidade de ser utilizada em pacientes em uso prévio de BB, mas apresenta potencial arritmogênico principalmente em pacientes isquêmicos.⁶⁴³

A levosimendana apresenta efeito inotrópico positivo, associado com vasodilatação arterial e vascular pulmonar. Tem como vantagem poder ser utilizada em pacientes em uso de BB. Porém, suas limitações incluem seu efeito hipotensor e arritmogênico, não demonstrando superioridade quando comparada com a dobutamina em desfechos de mortalidade. Apresenta, ainda, particularidade farmacológica, de infusão única de 24 horas, com ações hemodinâmicas prolongadas de até 2 semanas.^{644,645}

A noradrenalina está indicada em pacientes com importante hipotensão arterial ou choque cardiogênico, ou na presença de inflamação sistêmica associada ao quadro de IC aguda (ver itens 4 e 5 de IC Aguda). Além de atuação de aumento do débito cardíaco, tem importante ação vasoconstritora, para sustentação da pressão arterial, na modulação da vasoplegia arterial e venos, e na redistribuição do fluxo.

Os inotrópicos apresentam benefícios clínicos na melhora da dispneia e do baixo débito. Eles produzem melhora da perfusão dos órgãos, com consequente melhora da disfunção orgânica, assim como da contratilidade e da redução de pós-carga. Em contraposição aos benefícios clínicos, os inotrópicos apresentam, para efeitos como arritmias, agravamento de isquemia miocárdica e indução de hipotensão arterial,⁶⁴⁶⁻⁶⁴⁸ na qual o uso prolongado ou de altas doses se associa à piora de disfunção orgânica e ao aumento da mortalidade intra-hospitalar.⁶⁴⁹⁻⁶⁵²

Na tabela 2.3 encontra-se a posologia dos inotrópicos e vasoconstritores na IC aguda.

2.2.5. Desmame dos agentes endovenosos

As drogas endovenosas (vasodilatadores e inotrópicos) devem ser empregadas na fase inicial mais precoce do tratamento dos pacientes com IC aguda, quando se espera alcançar a estabilidade hemodinâmica e controle dos sintomas mais importantes de dispneia. Após atingir-se a estabilidade hemodinâmica, também pelo efeito de diuréticos em promover resolução da hipervolemia, as drogas endovenosas devem ser retiradas de forma gradual, num processo de "desmame" e substituídas por vasodilatadores orais. Com esta estratégia, garante-se a manutenção dos efeitos hemodinâmicos benéficos dos vasodilatadores e/ou inotrópicos sem que ocorra o "rebote" e piora da congestão e queda do débito cardíaco. Dessa forma, doses crescentes de nitrato devem ser introduzidas para o desmame da NTG. Para o desmame do NTPS, pode ser usada a combinação de hidralazina com nitrato (para aqueles pacientes com disfunção renal ou hiperpotassemia) ou iECA.⁶⁵³ Como não há agentes inotrópicos orais disponíveis e a utilização de vasodilatadores é capaz de incrementar o débito cardíaco significativamente, o desmame dos agentes inotrópicos também é realizado frequentemente com o uso de vasodilatadores orais: doses crescentes de iECA e/ou hidralazina com nitrato são estratégias que auxiliam a retirada da dobutamina^{654,655}, com manutenção do débito cardíaco e volume sistólico.⁶⁵⁶

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referência
Dobutamina para pacientes com hipotensão arterial e sinais de baixo débito	IIA	C	-
Levosimendana ou milrinone para pacientes sem hipotensão e com sinais de baixo débito, sem choque cardiogênico, em uso de BB	IIA	C	-
Associação de levosimendana na tentativa de retirada de dobutamina	IIB	B	645
Dobutamina, milrinone ou levosimendana para pacientes sem sinais de baixo débito cardíaco	III	B	-

Diretrizes

Tabela 2.3 – Posologia dos inotrópicos e vasoconstritores

Inotrópico	Posologia	Dose máxima
Dobutamina	2,5 µg/kg/minuto Avaliar ajuste a cada 10 minutos Efeito hemodinâmico em até 2 horas	10-20 µg/kg/minuto
Milrinone	Inicial: 0,375 µg/kg/minuto Ajuste a cada 4 horas	0,75 µg/kg/minuto 0,5 µg/kg/minuto na presença de IRA
Levosimendana	Inicial: 0,05 µg/kg/minuto Ajuste a cada 4 horas de 0,05 µg/kg/minuto Infusão por 24 horas	0,2 µg/kg/minuto
Noradrenalina	Inicial: 0,1-0,2 µg/kg/minuto Ajuste a cada 15 minutos	1,0 µg/kg/minuto

IRA: insuficiência renal aguda.

2.2.6. Cateter de artéria pulmonar

A utilização do cateter de artéria pulmonar em pacientes com IC aguda apresenta benefício em estabelecer o diagnóstico hemodinâmico de pacientes com IC de difícil controle terapêutico ou com indefinição da condição hemodinâmica.⁶⁰⁷

Embora os achados hemodinâmicos fornecidos pelo cateter de artéria pulmonar permitam um melhor manuseio terapêutico, não foi demonstrado benefício na redução da mortalidade ou tempo de internação hospitalar com seu uso.^{657,658} Por outro lado, estudo observacional sugeriu benefícios na mortalidade intra-hospitalar por IC aguda.⁶⁵⁹ A utilização rotineira do cateter de artéria pulmonar para a definição do diagnóstico clínico-hemodinâmico ou como guia para a terapêutica da IC aguda, não está indicado.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Em pacientes com IC aguda, para avaliação de transplante cardíaco ou suporte circulatório mecânico	I	B	657,658
Para guiar terapia em pacientes com IC refratária ao tratamento padrão ou quando o perfil hemodinâmico é incerto por métodos não invasivos	IIA	B	657,659
Uso de rotina em pacientes com IC aguda	III	B	-

2.3. Recomendações para medicações orais e anticoagulação na insuficiência cardíaca aguda

Os medicamentos orais podem ser mantidos ou iniciados nos pacientes com IC aguda que apresentem estabilidade hemodinâmica, sem necessidade do uso de inotrópicos ou vasodilatadores intravenosos. Os pacientes com modelo clínico hemodinâmico quente-congesto com pressão arterial normal ou hipertensos são os mais comumente indicados para a manutenção ou o início dos medicamentos orais, que podem estar associados à furosemida intravenosa.

Os vasodilatadores e BB devem ser iniciados com cautela, pelo potencial de induzir a hipotensão arterial ou a disfunção renal, pela condição hiperadrenérgica e hiperreninêmica em que estes pacientes usualmente se encontram pela IC aguda e pela retração de volemia por conta do uso de diuréticos.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Manter os BB nos pacientes sem evidência de hipotensão arterial sintomática ou de baixo débito cardíaco	I	A	660-662
Iniciar BB nos pacientes clínica e hemodinamicamente estáveis sem evidências de congestão	I	B	660-662
Reduzir a dose do BB em 50%, ou suspender na admissão, em pacientes com sinais de baixo débito cardíaco	I	B	660-662
Reduzir a dose do BB em 50% nos pacientes com hipotensão arterial sem baixo débito cardíaco	IIA	C	-
Suspender os BB em pacientes com choque cardiogênico ou séptico, estenose aórtica crítica, asma brônquica descompensada ou bloqueio atrioventricular avançado	I	C	-
Iniciar ou manter IECA na ausência de hipotensão arterial sintomática e na ausência de outras contraindicações	I	C	-
Iniciar ou manter BRA na ausência de hipotensão arterial sintomática e de outras contraindicações	I	B	200,663
Utilizar antagonista de aldosterona em IC com FEVE < 35% após uso de diurético endovenoso e na ausência de contraindicações	I	C	-
Digitálicos no controle da frequência cardíaca em pacientes com IC aguda com disfunção sistólica portadores de FA e alta resposta ventricular	IIA	C	-

Continuação

Amiodarona para fibrilação atrial com alta resposta ventricular refratária, apesar do uso do BB e digital	IIA	C	-
Uso de medicamentos que causam retenção hidrossalina (anti-inflamatórios e glicocorticoides) ou que têm efeito cardiodepressor (verapamil, diltiazem, nifedipino, propafenona, tricíclicos e quimioterápicos cardiotoxicos) em portadores de IC, especialmente durante a fase de descompensação	III	B	-

Também estão definidas as recomendações para uso de anticoagulantes na IC aguda.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Uso de anticoagulação plena com heparina de baixo peso molecular* ou não fracionada em pacientes com IC aguda, na presença de fibrilação atrial, trombo intracavitário ou prótese valvular mecânica, com ou sem disfunção ventricular	I	A-B*	664,665
Uso de anticoagulação plena com heparina de baixo peso molecular ou não fracionada, associada com antiagregantes plaquetários em pacientes com IC aguda com síndrome coronária aguda	I	A	666
Uso de anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou não fracionada em pacientes com cardiomiopatia periparto ou miocárdio não compactado com disfunção ventricular importante	I	C	-
Profilaxia de trombose venosa profunda, com heparina não fracionada em baixas doses ou heparina de baixo peso molecular, na ausência de anticoagulação plena	I	B	667
Em pacientes com disfunção renal (clearance de creatinina < 30 mL/minuto), evitar o uso de heparina de baixo peso molecular, e utilizar preferencialmente heparina não fracionada	I	B	667

2.4. Doença arterial coronariana e síndrome coronária aguda

Estima-se que aproximadamente 18,7% dos pacientes com IAM apresentam IC na admissão ou durante a hospitalização, variando de forma crescente com a idade. A presença IC na admissão está associada com aumento de quatro vezes na mortalidade e atinge todo espectro da Síndrome Coronária Aguda (SCA), variando de acordo com a gravidade da apresentação (Killip I 2,9% vs. Killip II 9,9% vs. Killip III 20,4% vs. Killip IV 50%).⁶⁶⁸

De maneira geral, estratégia invasiva precoce com coronariografia está indicada em todos os pacientes com SCA e sintomas de IC aguda, exceto naqueles com contraindicação à revascularização miocárdica. O tamanho da área do infarto está diretamente relacionado com a taxa de mortalidade e a hospitalização por IC. A angioplastia primária é a estratégia de escolha e deve ser realizada o mais precocemente possível.⁶⁶⁹

Em cerca de 10% dos casos, pode ocorrer choque cardiogênico na apresentação da SCA. A estratégia preferida de abordagem deve ser a angioplastia coronariana percutânea. Na impossibilidade de angioplastia, deve-se optar por cirurgia de revascularização miocárdica de urgência. Nestes pacientes, é fundamental avaliar complicações mecânicas como causa da instabilidade. Além do uso de drogas vasoativas, diversos tipos de dispositivos de assistência ventricular mecânica vêm sendo utilizados, com o objetivo de garantir melhor suporte hemodinâmico, como ponte para recuperação, transplante ou terapia de destino, em pacientes com disfunções ventriculares permanentes.^{581,670}

2.5. Fibrilação atrial

A FA é a arritmia mais comum em pacientes com IC descompensada e está presente em até 40% dos pacientes hospitalizados, sendo que, em um terço deles, a FA é de início recente. O desenvolvimento de FA piora o desempenho cardíaco e está associado a um aumento de duas vezes na mortalidade, com incremento do risco de evento cardioembólico, sendo fator de mau prognóstico na IC.⁶⁷¹ O tratamento consiste em prevenção de eventos embólicos e controle de frequência cardíaca ou cardioversão elétrica, no caso de frequência cardíaca elevada (> 150 bpm) com comprometimento hemodinâmico associado.

É importante afastar causas reversíveis, como alterações de função tireoidianas, distúrbios eletrolíticos, isquemia, doenças da válvula mitral, infecções, abuso de álcool e cirurgias recentes.

2.6. Valvulopatias

Valvulopatias agudas podem ser causadas por dissecção de aorta, isquemia, ruptura de cordão alha ou de músculo papilar e endocardite. As mais frequentes são insuficiência mitral e aórtica. O tratamento é a correção cirúrgica de urgência. Em próteses com disfunção importante, a cirurgia de retroca está indicada, na presença de sintomas e/ou anemia hemolítica. Em indivíduos com bioprótese e alto risco cirúrgico, o implante por cateter (valve-in-valve) pode ser considerado. A trombose de prótese pode ser causada por trombo ou proliferação de *pannus* e deve ser suspeitada sempre que houver piora da dispneia, especialmente no contexto de anticoagulação inadequada ou em estados de hipercoagulabilidade. O tratamento pode ser feito com trombólise ou cirurgia, dependendo das características clínicas e ecocardiográficas.⁶⁷²

2.7. Pericardiopatias

Tamponamento cardíaco é uma condição grave, causada por acúmulo de líquido no espaço pericárdico, levando a choque obstrutivo, manifesto por hipotensão arterial, taquicardia, turgência jugular, pulso paradoxal (redução da PAS na inspiração > 10 mmHg) e abafamento de bulhas

Diretrizes

cardíacas. A gravidade da apresentação está relacionada a volume do derrame, rapidez do acúmulo, complacência do pericárdio, mecanismos compensatórios e volemia do paciente. Dentre as causas possíveis, estão pericardite, tuberculose, pós-operatório, iatrogenia após procedimentos invasivos, trauma, neoplasias, radioterapia, uremia, dissecação de aorta, doenças reumatológicas e pós-IAM.

ECG apresenta baixa voltagem e alternância elétrica da onda R, batimento a batimento. O raio X de tórax permite a visualização de um alargamento da silhueta cardíaca. O ecocardiograma tem achados como o colapso de átrio e ventrículo direitos, o *swinging heart*, o movimento anormal do septo interventricular, as variações do fluxo respiratório por meio das válvulas atrioventriculares e a dilatação da veia cava inferior. O ecocardiograma também permite avaliação do tamanho e local do derrame, bem como da repercussão hemodinâmica, e serve para guiar a pericardiocentese. Outros exames, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e cateterismo, raramente são necessários.

O tratamento consiste em drenagem (pericardiocentese), preferencialmente guiada por ecocardiograma ou fluoroscopia, sem atraso em pacientes instáveis.⁶⁷³ Suporte hemodinâmico temporário pode ser feito por meio de reposição cuidadosa de volume (especialmente em pacientes com PAS < 100 mmHg) e inotrópicos, até que a drenagem seja realizada. Drenagem cirúrgica está recomendada em pacientes com dissecação de aorta tipo A de Stanford, ruptura da parede livre do ventrículo após IAM, trauma torácico, hemopericárdio percutâneo e pericardite purulenta ou com derrame loculado.

3. Plano de alta e seguimento no período de alto risco

3.1. Qualidade assistencial, indicadores de desempenho e boas práticas clínicas

Resultados preliminares do registro BREATHE indicam que a adesão de profissionais de saúde e de pacientes às recomendações disponíveis nas diretrizes permanece abaixo do ideal.¹⁵ Estudos populacionais contemporâneos estimam

que cerca de 40% dos doentes não recebem a melhor terapia baseada em evidência, e mais de 10% dos cuidados prestados são desnecessários ou potencialmente prejudiciais.⁶⁷⁴

Recentemente, a SBC desenvolveu um projeto em colaboração com a AHA, por meio do programa *Get With the Guidelines®* (GWTG).⁶⁷⁴ O programa de Boas Práticas Clínicas em Cardiologia (BPC) segue a metodologia do GWTG adaptada à realidade brasileira, com base em recomendações contidas nas diretrizes da SBC e nas normativas do Sistema Único de Saúde (SUS).⁶⁷⁵ Programas de melhoria da qualidade assistencial, além de melhorarem os resultados clínicos, podem reduzir as disparidades de tratamento⁶⁷⁶ e possuem as seguintes características em comum: a mensuração de metas e indicadores de qualidade, derivados de diretrizes clínicas, que devem ser alcançados durante a hospitalização e após a alta; a elaboração de um banco de dados dos pacientes atendidos pela instituição, que pode ser auditado e confrontado com os indicadores de qualidade previamente estabelecidos; a criação de ferramentas para contornar as deficiências identificadas na auditoria e melhorar a qualidade dos cuidados prestados; a concepção de um sistema de monitorização e intervenção, para garantir a segurança dos pacientes.

Os indicadores de qualidade baseados em recomendações das diretrizes clínicas são compatíveis com os requerimentos de agências internacionais de acreditação de unidades de saúde, como a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO). Estes indicadores podem ser encontrados em registros como o OPTIMIZE-HF,⁶⁷⁷ IMPROVE-HF, ADHERE⁶⁷⁸ ou no próprio BREATHE. O termo “indicadores de desempenho” (Quadro 3.1) está reservado para determinados indicadores especificamente destinados a relatórios públicos, comparações externas e, possivelmente, programas de pagamento por desempenho.

Programas de visita domiciliar, clínicas multidisciplinares e intervenções por contato telefônico estão associados à redução modesta das taxas de readmissões e mortalidade em pacientes com IC.^{679,680} A associação de múltiplas intervenções simultâneas parece proporcionar maior efeito do que qualquer intervenção isolada.⁶⁷⁹

Quadro 3.1 – Indicadores de desempenho e de qualidade do programa Boas Práticas Clínicas em Cardiologia (BPC)

Indicadores de desempenho	Outros indicadores de qualidade
Prescrição de IECA/BRA na alta hospitalar	Definição do perfil hemodinâmico na admissão hospitalar
Prescrição de betabloqueadores recomendados por diretrizes na alta hospitalar	Fornecimento de orientações escritas de alta ou material didático
Documentação da função ventricular no prontuário médico	Aconselhamento à cessação do tabagismo
Agendamento de visita de retorno na alta hospitalar	Controle de peso durante pelo menos 70% do tempo da internação hospitalar
Prescrição de antagonista mineralocorticoide na alta hospitalar	Anticoagulação para fibrilação ou <i>flutter</i> atrial
	Profilaxia para trombose venosa profunda
	Prescrição de associação de nitrato com hidralazina na alta hospitalar
	Ivabradina na alta hospitalar
	Recomendação de vacinação (influenza e pneumococo) na alta hospitalar

IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Serviços de saúde devem garantir a qualidade do processo assistencial e dos cuidados de saúde	I	A	676
Uso de indicadores de qualidade derivados de diretrizes clínicas como metas na melhoria da qualidade dos cuidados com IC	I	B	677

3.2. Planejamento de alta e transição do cuidado

A hospitalização por descompensação de IC representa um período crítico na história natural da doença. Os registros BREATHE¹⁵ e ADHERE⁶⁷⁸ mostraram mortalidade hospitalar de 12 e 4%, respectivamente. Além disso, internação resulta em custos para o sistema de saúde e redução na qualidade de vida para o indivíduo.⁶⁸¹

Após a alta, o paciente com IC ainda permanece vulnerável. Estima-se que 50% são readmitidos em 90 dias, reiniciando novo ciclo, com mortalidade esperada de 30% em 1 ano.² A maioria dessas readmissões acontece precocemente, sendo 31,7% em 7 dias e 61% em 15 dias após a alta. Dessa forma, planejar a alta de maneira adequada é parte de uma hospitalização bem-sucedida e fundamental para manter o paciente estável ambulatorialmente.⁶⁸¹

O planejamento de alta e a transição de cuidados devem iniciar muito antes do momento da alta propriamente dito. É importante aproveitar o tempo em que o paciente está internado para que sejam realizadas intervenções clínicas e multidisciplinares, garantindo, além da compensação da doença, a identificação e a correção de fatores de risco para readmissão.

Um modelo de sistematização de cuidados para alta hospitalar pode ser classificado em três etapas, conforme cores: vermelha, amarela e verde. Na etapa vermelha, estão os pré-requisitos clínicos, que devem ser atingidos com o objetivo de compensar a doença e atingir o melhor equilíbrio hemodinâmico possível. Na etapa amarela, estão os pré-requisitos multidisciplinares fundamentais para prevenir novas hospitalizações, como educação do paciente, orientações sobre atividade física, dieta, autocuidado e aderência. Finalmente, na etapa verde, estão o agendamento de retorno e o plano de seguimento ambulatorial. As principais recomendações estão resumidas na figura 3.1.

3.3. Piora pós-alta: manejo, alertas e monitoramento remoto

3.3.1. Período vulnerável

O período vulnerável se refere ao período de pós-alta imediato e foi relacionado a taxas de readmissão por IC de até 30% associadas à mortalidade de 10%. O maior risco diário de readmissão gira em torno do terceiro dia após a alta, com gradativa queda de até 50% após o 38º dia.⁶⁸²

Durante a hospitalização, os pacientes apresentam melhora sintomática após a redução das pressões de enchimento. Entretanto, outras anormalidades hemodinâmicas e anatômicas podem estar presentes, perpetuando um padrão de congestão subclínica pouco reconhecido na alta, como dilatação ventricular importante, regurgitação mitral funcional severa, arritmia silenciosa e isquemia ventricular subendocárdica, além de danos renais e hepáticos agudos.⁶⁸³

Estudos como COMPASS-HF (*Chronicle Offers Management to Patients With Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure*), que monitorou continuamente

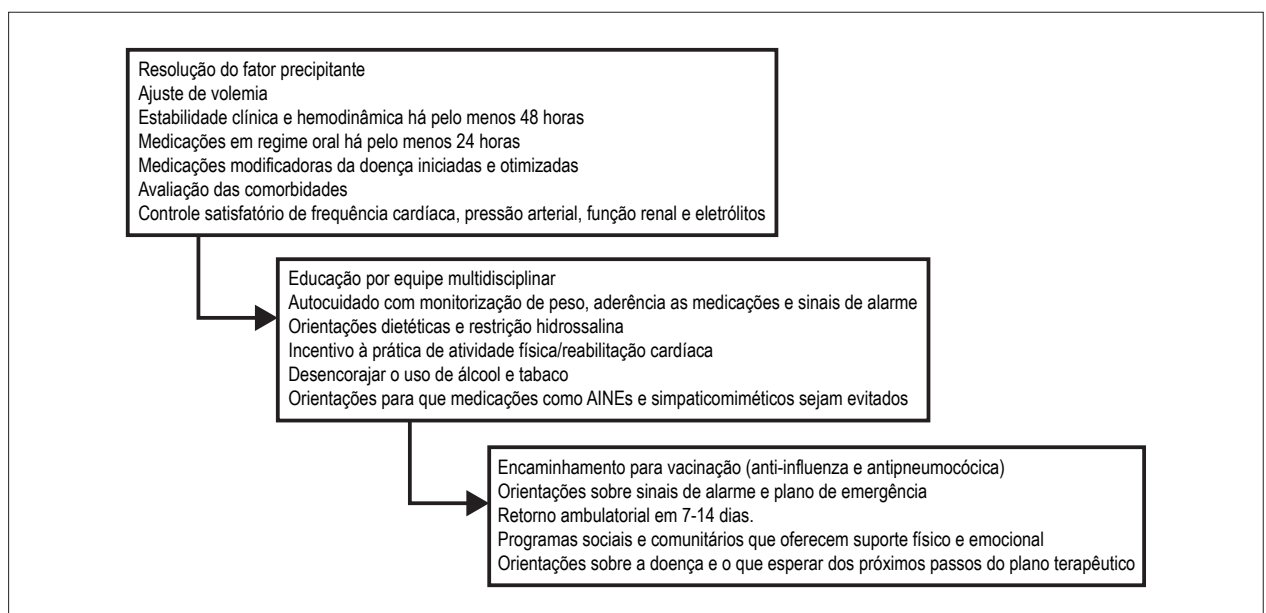


Figura 3.1 – Modelo de sistematização de cuidados na alta hospitalar em três etapas. AINE: anti-inflamatórios não esteroides.

Diretrizes

o ventrículo direito e a pressão estimada de artéria pulmonar em pacientes com IC, e como o CHAMPION, avaliando monitorização ambulatorial da pressão pulmonar (CardioMEMS) em pacientes pós-alta, demonstraram a persistência de pressões de enchimento elevadas, apesar do tratamento diurético intenso, afim de aliviar a congestão associada à descompensação e a consequente hospitalização. Tais estudos sugerem a limitação dos achados clínicos em identificar o fenômeno congestivo persistente.^{678,684,685}

Para melhor efetividade no período vulnerável, a transição de cuidados deve incluir não apenas mudanças na assistência médica, mas também modificações na dieta, educação na doença, autoeficácia na administração de novos e complexos esquemas medicamentosos, demandas por atividade física específica e confronto com o próprio meio social e financeiro.⁶⁸⁶

3.3.2. Reavaliação precoce

Os registros GWTC-HF⁶⁷⁴ e OPTIMIZE-HF⁶⁷⁷ analisando o comportamento epidemiológico da fase vulnerável, observaram que um primeiro acompanhamento clínico pós-alta em um prazo de até 7 dias está associado à redução das taxas de readmissão de 30 dias.⁶⁸⁷ Neste sentido, hospitais com taxas maiores de acompanhamento precoce apresentaram menos readmissões. Altas programadas para serviços de assistência domiciliar ou clínicas especializadas têm sido bem-sucedidas, especialmente quando ligadas a fluxogramas de detecção precoce de instabilidades clínicas.⁶⁸⁸

3.3.3. Estratificação de risco

Avaliação recente de 2.038.524 pacientes envolvidos em 69 estudos demonstrou, como importantes fatores de risco para morte e readmissões por IC, DPOC, doença renal crônica, doença vascular aterosclerótica (periférica, coronária e cerebrovascular), diabetes, anemia, PAS baixa, internação prévia, e insucesso no uso de BB e/ou IECA/BRA. Trata-se de um contexto misto de comorbidades não cardíacas, fragilidade e dificuldade de manejo medicamentoso, evidenciado nas diretrizes e no histórico de admissões frequentes.⁶⁸⁹

Predizer quais pacientes estão sob o risco de readmissão tem sido desafiador. Biomarcadores, ultrassonografia e ações de educação para detecção precoce de descompensação estão entre as estratégias para este grupo. Diversos escores de risco são propostos, porém uma revisão sistemática demonstrou baixa habilidade estatística na maioria deles, com melhora do poder preditivo quando incorporados dados sociais e funcionais.⁶⁹⁰ O estudo CORE (*Center for Outcome Research and Evaluation Score*), que inclui dados demográficos, modo de apresentação inicial, histórico médico, história clínica e exame físico, bem como dados laboratoriais de admissão, parece ter bons resultados. No entanto, é importante ressaltar que o uso de escores é parte da estratégia e não ferramenta única, especialmente na população de idosos.⁶⁹¹

3.3.4. Intervenções

Diversas revisões sistemáticas examinaram o efeito da educação de pacientes e cuidadores sobre hospitalização,

readmissão, qualidade de vida e custo-efetividade.^{679,692} Programas multidisciplinares de manejo integrado e clínicas de IC apresentam benefício mesmo em indivíduos idosos e com múltiplas comorbidades.

Parcerias com equipes de Atenção Primária estão associadas a menores taxas de readmissão por IC em 30 dias, enquanto intervenções direcionadas exclusivamente aos cuidadores e familiares parecem aumentar este risco.⁶⁸⁰ Intervenções baseadas em fatores humanos, que possam influenciar no gerenciamento de cuidados, como princípios de escolha, descanso, ambiente, atividade, confiança, relações interpessoais, perspectivas e nutrição, podem reduzir estas readmissões pela metade.⁶⁹³

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Reavaliação clínica preferencialmente em 7 a 14 dias após a alta	I	B	674,677-687
Educação em autocuidados e monitorização de congestão sistêmica	I	B	686
Programas de acompanhamento frequente, multidisciplinar com associação de estratégias para educação contínua, monitorização de sintomas de congestão e intervenção precoce para prevenção de hospitalizações	I	B	693-696

Curiosamente, estratégias baseadas em novas tecnologias de telesegurança e monitoramento remoto não parecem ser mais eficazes que intervenções baseadas unicamente no contato presencial.^{694,695} Além disso, programas de acompanhamento domiciliar e ambulatorial reduzem mais admissões por IC do que o atendimento telefônico isolado.⁶⁹⁶ Por fim, vale ressaltar que intervenções de alta intensidade, como a titulação de diuréticos, são mais eficazes, independentemente do tempo de duração. Intervenções moderadas, porém de longa duração, também podem ser uma opção.¹⁴²

3.4. Coordenação de enfermagem (nurse navigator)

Um *nurse navigator*, termo em inglês para descrever enfermeiros que ajudam pacientes a desenvolver autonomia após a alta, pode atuar como referencial na transição de cuidados.^{135,692} Dedicado à assistência solidária e individualizada, este enfermeiro coordenador garante que os pacientes continuem recebendo recursos e cuidados especializados, criando uma ligação entre o atendimento hospitalar e o ambulatorial (Quadro 3.2). Programas assistenciais que contam com enfermeiro coordenador demonstraram maior adesão a intervenções baseadas em evidências e menores taxas de readmissão e permanência hospitalar.^{697,698}

O enfermeiro coordenador deve inscrever cada paciente no programa multidisciplinar, com o primeiro retorno sendo idealmente agendado em até 1 semana após a alta. Os pacientes e seus cuidadores se reúnem semanalmente, durante 4 semanas, com uma equipe especializada em IC. Os cuidados prestados ao longo do programa de transição

Quadro 3.2 – Principais competências do enfermeiro coordenador

Educação	Fornecer educação sobre a doença em um nível apropriado de entendimento aos pacientes e seus familiares
	Aplicar metodologia de ensino para confirmar a compreensão da informação
	Encorajar os pacientes na gestão do autocuidado
	Permanecer atualizado nas evidências recentes sobre cuidados com IC
Vínculo	Orientar os profissionais envolvidos na continuidade de cuidados com IC sobre o papel do enfermeiro coordenador
	Servir como vínculo entre os pacientes e cuidadores, na transição de cuidados da assistência hospitalar para a ambulatorial
	Coordenar recursos e serviços especializados de forma apropriada
	Assegurar o agendamento de consultas, identificar omissos e coordenar o seguimento ambulatorial de pacientes que retornam para suas comunidades
Apoio	Comunicar-se com o médico de Atenção Primária ou o cardiologista geral
	Identificar pacientes admitidos por descompensação da IC e acompanhá-los durante a hospitalização
	Avaliar as necessidades emocionais e psicossociais de pacientes e familiares, e referenciar para programas de suporte especializados
	Identificar e contornar os obstáculos aos cuidados, como questões trabalhistas, de seguro, de transporte, entre outras
Monitorização e divulgação	Monitorar indicadores de qualidade predeterminados
	Apresentar os resultados do programa e auxiliar na divulgação

IC: insuficiência cardíaca

incluem, além de avaliação médica especializada, orientação farmacêutica, assistência psicológica, monitorização do serviço social e educação nutricional e dietética.^{135,699} Após a conclusão do programa de transição, pacientes estáveis sob terapia otimizada podem retornar à equipe de Atenção Primária e/ou ao cardiologista geral.⁷⁰⁰

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Pacientes com IC e alto risco de readmissão hospitalar devem ser incluídos em programas de cuidados multidisciplinares para reduzir o risco de hospitalização	I	A	692
Programas multidisciplinares e clínicas de IC devem dispor de um profissional de enfermagem com experiência em IC	I	B	697
Retorno ambulatorial precoce e seguimento telefônico com o enfermeiro coordenador após a alta hospitalar podem ser indicados para aumentar a adesão terapêutica, e reduzir as taxas de readmissão e permanência hospitalar	IIA	B	697

4. Estágio D da insuficiência cardíaca no cenário agudo de descompensação

4.1. Choque cardiogênico

Choque cardiogênico pode ser definido por PAS $\leq$ 90 mmHg e evidência de sinais clínicos de vasoconstrição periférica (oligúria, cianose e diaforese), quando, no contexto de IAM,

configura apresentação clínica estágio D (classificação de Killip 4).⁷⁰¹ Esses critérios foram pormenorizados em 1999 por Hochman, no estudo SHOCK,⁵⁸¹ quando a definição passou a envolver critérios hemodinâmicos além daquilo descrito em 1967 por Killip e Kimball.⁷⁰¹ Recentemente, em 2012, o estudo IABP-SHOCK II acrescentou variáveis metabólicas laboratoriais, como o lactato sérico > 2 mmol/L, à definição de choque cardiogênico.⁷⁰² O Quadro 4.1 sumariza os critérios diagnósticos contemporâneos de choque cardiogênico.

4.1.1. Choque cardiogênico avançado

Redes organizadas para o atendimento multi-institucional para o choque cardiogênico parecem ser uma estratégia para melhorar a morbimortalidade de pacientes antes tidos como refratários.⁷⁰³ Registros de experiências priorizando transferências de pacientes com choque cardiogênico para centros especializados em tratamento do choque e em uso de suporte circulatório mecânico (SCM) demonstram taxas de sobrevida de 70% no primeiro mês e de 52% após 1 ano. (4) Estes pacientes, em geral, apresentam altos escores vaso-inotrópicos pré-instalação de suporte circulatório, com uso prévio de Balão Intra-Aórtico (BIA) e apenas em 68% dos casos com evidência de vaso recanalizado nos casos pós-IAM. Nestes casos, a mortalidade predita é acima de 80% no primeiro mês.⁷⁰⁴ Já o estudo SHOCK incluiu pacientes com baixos escores de inotrópicos, e 96% dos casos apresentavam evidência de recanalização do vaso culpado, o que dificulta comparação com registros de pacientes mais graves.⁵⁸¹

4.2. Modelo assistencial do choque cardiogênico

O conceito de times atuando no ambiente hospitalar tem sido progressivamente aplicado em cenários como time de AVC, trauma e resposta rápida. O objetivo é que o time facilite a rápida identificação do portador de choque cardiogênico ou do paciente sob risco de desenvolvê-lo, levando a definições

Diretrizes

Quadro 4.1 – Critérios utilizados para caracterização de choque cardiogênico

Variável	Definição clínica Killip	Estudo SHOCK	Estudo IABP-SHOCK	CC avançado/CC persistentemente grave
Clinica	PAS < 90 mmHg, oligúria*, diaforese e extremidades pálidas Sinais de congestão pulmonar podem estar presentes	PAS < 90 mmHg > 30 minutos ou necessidade de medidas de suporte para manter PAS > 90 mmHg E Evidência de hipoperfusão orgânica (oligúria* e extremidades frias)	PAS < 90 mmHg por > 30 minutos ou necessidade de medidas de suporte para manter PAS > 90 mmHg E Congestão pulmonar E Evidência de hipoperfusão orgânica (alteração de estado mental, oligúria*, extremidades frias e pele pegajosa)	PAS < 90 mmHg com necessidade de múltiplos vasopressores/ inotrópicos e/ou BIA Evidência de hipoperfusão orgânica (alteração de estado mental, oligúria*, extremidades frias e pele pegajosa) Insuficiência respiratória associada com necessidade de ventilação mecânica
Hemodinâmica		IC < 2,2 L/min/m ² , PoAP ≥ 15 mmHg e FC > 60 bpm	IC < 2,2 L/min/m ² , PoAP ≥ 15 mmHg e FC > 60 bpm	IC < 2,2 L/min/m ² e PoAP ≥ 15 mmHg
Laboratorial			Lactato > 2,0 mmol/L	Lactato > 2,0 mmol/L
Suporte estabelecido		Catecolaminas com PAS > 90 mmHg, < 12 horas do diagnóstico do choque BIA em 86% dos pacientes 96% dos pacientes com ICP ou revascularização cirúrgica em até 5 horas de delta T	Catecolaminas com PAS > 90 mmHg, < 12 horas do diagnóstico do choque Randomização para BIA	Tentar manter IC > 2,4 L/min/m ² , PAM > 60 mmHg, débito urinário > 30 mL/hora, BIA se não instalado e redução do escore vasotrópico em 6 a 12 horas com manutenção de IC > 2,4 L/min/m ² Se não estabelecido: ECMO, SCM e transplante cardíaco
Exclusão		Complicações mecânicas, > 12 horas de choque, choque após 36 horas do IAM, pacientes não elegíveis para revascularização e excluída presença de cardiomiopatia	Mais de 30 minutos de PCR, complicações mecânicas, > 12 horas de IAM, pacientes não elegíveis para revascularização e excluída presença de cardiomiopatia	Pacientes não candidatos a DAVE ou transplante cardíaco, sinais de falência múltipla orgânica irreversível estabelecida e prognóstico neurológico reservado

*Oligúria: diurese < 30mL/hora. CC: choque cardiogênico; PAS: pressão arterial sistólica; BIA: balão intra-aórtico; IC: índice cardíaco; PoAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar; FC: frequência cardíaca; ICP: intervenção coronária percutânea; PAM: pressão arterial média; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; SCM: suporte circulatório mecânico; IAM: infarto agudo do miocárdio; PCR: parada cardiorrespiratória; DAVE: dispositivo de assistência ventricular esquerda.

conjuntas precoces de estratégias terapêuticas, envolvendo desde candidatura precoce a uso de SCM, que é um conceito porta-dispositivo, ou mesmo um plano para cuidados paliativos, conforme a gravidade do quadro. O time de choque deve ser montado com definições claras de papéis de cada um na equipe. O quadro 4.2 apresenta a sugestão de Doll et al. na experiência da *Duke University*.⁷⁰⁵ Adicionalmente, estratégias de treinamento que visam à maior integração das equipes em ambientes de simulação realística, permitam a reflexão de feitos do time, assim como oportunidade de melhorias, em ambiente seguro e controlado, parecem estar relacionadas à formação de bons times. Este racional parece especialmente importante quando relacionado à incorporação de conceitos sobre *extracorporeal life support* (ECLS), ECMO e SCM.⁷⁰⁶⁻⁷¹⁰

No atual contexto, a recomendação é de que cada instituição procure desenhar, dentro de seus recursos humanos, tecnológicos e operacionais, o melhor e mais eficiente cenário para atuação integrada, ágil e com capacidade decisória *in loco*, para ofertar aos pacientes o mais eficiente e moderno modelo assistencial, buscando o manejo do choque cardiogênico com destaque para a construção de um time de choque, com respaldo institucional.⁷¹¹⁻⁷¹⁴ A figura 4.1 é uma proposta desta diretriz para composição do time de choque e sua atuação.

4.3. Manejo clínico do choque cardiogênico

O manejo do paciente visa garantir a perfusão tecidual, minimizar a lesão miocárdica, potencializar as chances de recuperação da função cardíaca e/ou viabilizar a ponte para terapias definitivas em caso de irreversibilidade da disfunção miocárdica. O atendimento inicial não deve ser retardado e visa tanto à estabilização como à busca pelo diagnóstico etiológico do choque.

No caso do IAM, que, considerando sua epidemiologia, é o responsável por 80% dos choques cardiogênicos, o fluxo inicial de avaliação e de atendimento está bem estabelecido nas diretrizes de síndromes coronarianas agudas. Como regra, em caso de SCA complicada por choque cardiogênico, a recomendação é de que, dentro de 2 horas da admissão hospitalar, o paciente seja submetido à cineangiogramia coronária, com vistas à revascularização percutânea.⁷¹⁵ No entanto, em outras causas de choque cardiogênico, o manejo clínico pode ser bastante heterogêneo entre diferentes serviços, e as diferentes etiologias do choque cardiogênico possuem particularidades que podem influenciar no manejo clínico (Quadro 4.3).

O quadro 4.4 resume os principais aspectos relacionados à avaliação e ao manejo clínico de pacientes em choque cardiogênico. Na apresentação inicial, os parâmetros de

Quadro 4.2 – Estrutura, responsabilidades e componentes do time de choque

Estrutura/operação	Sobreaviso médico	Responsabilidades	Componentes necessários
Laboratório de hemodinâmica	Cardiologista intervencionista	ICP/DAV percutâneo	Sobreaviso médico 7/24 horas Laboratório disponível 7/24 horas Staff de enfermagem
Sala de cirurgia cardíaca	Cirurgião cardíaco	ECMO/ transplante/ DAV temporário	Sobreaviso médico e perfusionistas 7/24 horas
IC avançada/ transplante	Especialista em IC avançada/ transplante/ DAV	Case manager Avaliação para transplante; DAV coordenação/manejo; opções terapêuticas	Sobreaviso médico
CTI cardíaco	Cardio/intensivista	Primeiro respondedor Avalia, tria, aloca recursos Cateter Swan-Ganz, manejo VM	Plantão presencial 7/24 horas Staff de enfermagem com experiência em suporte circulatório e cateter Swan-Ganz

ICP: intervenção coronária percutânea; DAV: dispositivo de assistência ventricular; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; IC: insuficiência cardíaca; CTI: centro terapia intensiva; VM: ventilação mecânica.

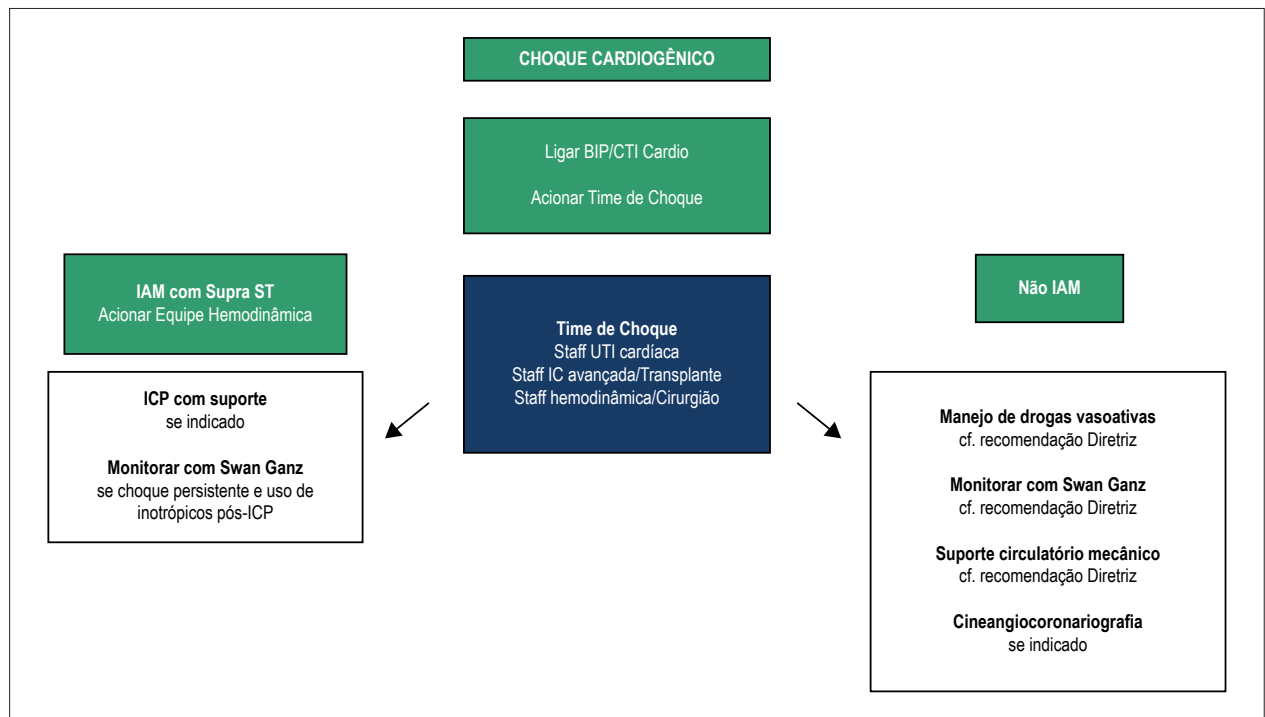


Figura 4.1 – Fluxograma de acionamento do time de choque e manejo do choque cardiogênico. BIT: mensageiro de urgência; CTI: centro de terapia intensiva; IAM/ST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; ICP: intervenção coronária percutânea; UTI: unidade de terapia intensiva; IC: insuficiência cardíaca.

perfusão tecidual, de estado volêmico e de disfunção orgânica são fundamentais para definir as escolhas de monitorização hemodinâmica e direcionar o manejo.

A monitorização hemodinâmica invasiva com cateter de artéria pulmonar deve ser considerada precocemente, particularmente quando existirem incertezas em relação a diagnóstico, evidência de disfunções orgânicas iminentes ou quando a resposta ao manejo inicial for inadequada. Apesar de historicamente controverso, existem evidências crescentes de que a utilização do cateter de artéria pulmonar em pacientes com choque cardiogênico pode impactar em desfechos.^{659,716}

O uso de drogas vasoativas é a forma mais rápida e imediata de instituir suporte circulatório. O efeito inotrópico ajuda a contrabalançar a queda do débito cardíaco por aumento da pós-carga. No entanto, doses elevadas estão associadas a piores desfechos, tanto pelo cenário hemodinâmico deletério, como pelo efeito direto de aumento da demanda miocárdica de oxigênio. Existem poucas evidências comparando vasopressores em pacientes com choque de qualquer etiologia, e as decisões de uso devem ser baseadas em experiência clínica e perfil hemodinâmico. Preconiza-se a utilização

Diretrizes

Quadro 4.3 – Aspectos clínicos das principais etiologias do choque cardiogênico

Apresentação clínica	Etiologia	Considerações
IC aguda <i>de novo</i>	IAM anterior extenso, IAM com comprometimento de ventrículo direito, diferentes causas de ruptura de cordoalha, induzida por estresse (catecolaminérgica), miocardite fulminante, CIV pós-infarto, ruptura de parede livre de ventrículo esquerdo, sepse com evidência de disfunção ventricular aguda. Choque cardiogênico pós-PCR com disfunção ventricular pós-PCR	Situações com alto potencial de recuperação: IAM com reperfusão precoce e disfunção transitória, miocardite fulminante, cardiomiopatias catecolaminérgicas, disfunção miocárdica induzida por sepse, disfunção ventricular pós-PCR Situações com baixo potencial de recuperação: IAM com reperfusão tardia, incompleta ou não realizada; complicações mecânicas de IAM; disfunção de ventrículo direito com manutenção de altas pressões de enchimento
IC crônica agudizada (pacientes em estágio D)	Cardiomiopatia isquêmica, dilatada sem etiologia esclarecida, chagásica, taquicardiomiopatia induzida por TV reentrante, taquicardiomiopatia por fibrilação atrial persistente, orovalvares primárias em evolução tardia (estenose aórtica com evidência de ventrículo esquerdo remodelado; estenose mitral com hipertensão pulmonar e disfunção de ventrículo direito)	Alto potencial de recuperação: doença valvar passível de tratamento cirúrgico Baixo potencial de recuperação: IC estágio D
Pós-cardiotomia	Disfunção primária de enxerto pós-transplante cardíaco, má proteção miocárdica perioperatória, Disfunção de ventrículo direito crônica – agudizada pelo perioperatório, hipertensão pulmonar com componente capilar pulmonar	Considerar monitorização invasiva em pacientes de risco. Considerar BIA precocemente após ou durante saída de bomba, certificar-se de exclusão de causas de falência secundária (ar em coronária e <i>kink</i> em artéria pulmonar), considerar monitorização com ETE. Considerar manejo com esterno aberto nas primeiras 24 a 48 horas de pós-operatório
Choque cardiogênico iatrogênico	Uso de IECA/ BRA/ betabloqueador nas primeiras 24 horas de choque cardiogênico identificado Choque cardiogênico subdiagnosticado classificado como vasoplegia. Deterioração por expansão volêmica não monitorada	Análise do estudo TRIUMPH sugere aumento de mortalidade nesses pacientes nos primeiros 30 dias pós infarto A monitorização hemodinâmica invasiva atentando para manutenção de balanço hídrico equilibrado pode ajudar no que clinicamente sugira somente vasoplegia

IC: insuficiência cardíaca; IAM: infarto agudo do miocárdio; CIV: comunicação interventricular; PCR: parada cardiorrespiratória; TV: taquicardia ventricular; BIA: balão intra-aórtico; ETE: ecocardiograma transesofágico; IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor da angiotensina.

Quadro 4.4 – Considerações sobre o manejo clínico e o prognóstico no choque cardiogênico

Avaliação clínica	Suporte inicial	Prognóstico
Avaliação clínica- hemodinâmica Monitorização não invasiva: baixo débito urinário, estado mental, temperatura, pressão não invasiva, ecocardiograma à beira do leito e bioimpedância cardíaca Monitorização invasiva (monitor de débito indireto, cateter de artéria pulmonar, sonda vesical, ScVO₂/SVO₂ contínuos, pressão arterial média) Laboratório para definição de disfunções orgânicas (lactato, SVO₂, SCVO₂, gasometrias, ureia, creatinina, bilirrubinas, TGO, TGP, fibrinogênio, dímero D, tromboelastografia, proteína C-reativa, hemograma) Investigação do diagnóstico etiológico (IAM, complicações mecânicas de IAM tardias ou precoces, miocardite, insuficiência mitral aguda, EAo, CC iatrogênico, IC crônica agudizada em baixo débito terminal)	Necessidade de catecolaminas para manutenção de PAS > 85 mmHg Determinação de tolerância a inotrópicos Necessidade de associação de inotrópicos Necessidade/tolerância a vasodilatadores por via intravenosa IRpA com necessidade de intubação orotraqueal (para diminuição de VO₂ ou para permitir procedimentos diagnósticos/terapêuticos) Determinação de necessidade de instalação de BIA	INTERMACS I ou II: pacientes em uso de catecolaminas ou evidência de disfunções orgânicas (pulmonar, renal e hepática) apesar de aparente suporte otimizado. Prováveis candidatos a suporte circulatório mecânico como ponte para decisão ou cuidados paliativos INTERMACS I ou II resgatado: estabilização em uso de BIA e baixo escore inotrópico INTERMACS III ou IV: recuperação hemodinâmica em uso de 1 ou 2 inotrópicos em dose intermediária (por exemplo: dobutamina 5 a 7,5 µg/kg/minuto) livres de catecolaminas

ScVO₂/SVO₂: saturação venosa central de oxigênio/saturação venosa mista de oxigênio; TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica; IAM: infarto agudo do miocárdio; EAo: estenose aórtica; CC: choque cardiogênico; IC: insuficiência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; IRpA: insuficiência respiratória aguda; VO₂: consumo de oxigênio; BIA: balão intra-aórtico; INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support.

das menores doses possíveis, pelo menor tempo possível. A tendência contemporânea é, particularmente no choque cardiogênico, combinar diferentes agentes em menores doses e evitar doses extremas, para prevenir vasoconstricção isquêmica. O escalonamento rápido de vasopressores catecolaminérgicos (por exemplo, aumento

de noradrenalina superior a 0,2 µg/kg/minuto em 2 horas) sem melhora do quadro de hipotensão pode indicar ciclo vicioso de toxicidade e resistência. Algoritmos de escalonamento de doses de inotrópicos e vasopressores possuem impacto prognóstico e, talvez, possam auxiliar nas decisões terapêuticas (Quadro 4.5).^{717,718}

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Monitorização com linha arterial	I	C	-
Monitorização com cateter em artéria pulmonar em casos de incerteza diagnóstica e/ou limitada resposta terapêutica inicial	IIA	C	659,716
Monitorização hemodinâmica não invasiva (débito cardíaco não invasivo contínuo, ecocardiograma transtorácico e/ou transesofágico)	IIB	C	-
Otimização do estado volêmico com soluções cristaloides na ausência de sinais de congestão	I	C	-
Agentes inotrópicos para estabilização hemodinâmica e melhora do débito cardíaco (agente de escolha dobutamina)	IIA	C	-
O uso de vasopressor (preferencialmente noradrenalina), para manter perfusão de órgão-alvo, a despeito de uso concomitante de inotrópico	IIA	B	719
Atuação multidisciplinar coordenada com estratégia de time de choque	IIA	C	705

4.4. Assistência circulatória mecânica temporária

No cenário da IC avançada, a classificação clínica dos pacientes, baseada nas classes funcionais propostas pela NYHA, não mais possibilita adequada seleção dos pacientes que se beneficiarão de terapias medicamentosas, cardiodesfibriladores implantáveis, ressinronizadores ventriculares, transplante cardíaco ou dispositivos de assistência circulatória mecânica (DACM).

Os pacientes que permanecem sintomáticos, apesar de toda terapia otimizada disponível, devem ser classificados de modo diferenciado. Dentro desta perspectiva, os sete perfis clínicos (e seus modificadores), propostos pelo *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support* (INTERMACS), oferecem classificação conveniente e de fácil aplicação clínica, que fornece o *status* atual do paciente com IC avançada, o risco pré-operatório do implante do DACM e o tempo em que a intervenção deve ser indicada (Quadro 4.6).⁷²⁰

4.4.1. Dispositivos percutâneos e oxigenação por membrana extracorpórea (ECLS)

São dispositivos externos, implantados de forma percutânea ou com auxílio cirúrgico, para promover suporte hemodinâmico em pacientes com IC aguda, nos quais não se atingiu estabilização com terapia medicamentosa. Estes dispositivos têm as características de fácil e rápido implante com pouca invasibilidade. Tipicamente, o uso destes dispositivos é restrito a dias ou poucas semanas.^{721,722}

Quanto à estratégia para implante dos DACM temporários, eles podem ser indicados com as seguintes proposições:

- **Ponte para decisão:** deve ser considerada em pacientes gravemente enfermos, cuja necessidade de suporte hemodinâmico é imediata, devido ao alto risco de

morte por falência cardíaca. Nesse contexto, diferentes cenários podem ocorrer (ausência de recuperação neurológica, disfunção de múltiplos órgãos, estabilização hemodinâmica com necessidade de outros dispositivos, entre outros), não sendo possível estabelecer, no momento do implante, qual a estratégia final de tratamento (por exemplo: pós-parada cardiorrespiratória).

- **Ponte para recuperação:** situação na qual existe a perspectiva de melhora da função ventricular após insulto agudo, sendo retirado o dispositivo com a melhora da função ventricular, como, por exemplo, na disfunção ventricular pós-IAM, na síndrome de Takotsubo e na miocardite.
- **Ponte para transplante:** situação em que os dispositivos podem oferecer suporte hemodinâmico e estabilidade clínica, até a realização do transplante cardíaco, no contexto da gravidade progressiva dos pacientes e pela indisponibilidade de realização do transplante em um curto prazo.

As principais indicações para DACM temporários e tipos de dispositivos estão descritas nos quadros quadros 4.7, quadro 4.8 e figura 4.2.⁷²³

Dentre as contraindicações aos DACM temporários, devemos considerar situações clínicas que limitem a expectativa de vida, individualizando a decisão e, preferencialmente, envolvendo outros profissionais relacionados à comorbidade (por exemplo: oncologista e prognóstico de neoplasia), assim como doenças pulmonares, discrasias sanguíneas, doença hepática e doença neurológica e/ou psiquiátrica. Contraindicações relativas devem ser analisadas individualmente como alto risco de sangramento, idade avançada, obesidade e sepse.

Algumas condições cardiovasculares limitam tanto a efetividade do suporte mecânico, quanto contraindicam seu implante: insuficiência valvar aórtica importante, doença arterial vascular periferia, tumor ou trombose intracardíaca extensa e dissecação de aorta. No caso da doença arterial periférica, o sítio de canulação deve ser cuidadosamente estudado, ou mesmo optar-se por canulação central. A insuficiência valvar aórtica em casos selecionados deve ser corrigida.

4.4.2. Suporte mecânico circulatório com dispositivos de prazo intermediário

São dispositivos externos implantados cirurgicamente, que promovem suporte hemodinâmico em indivíduos com choque cardiogênico refratário, com alto risco de mortalidade (INTERMACS I, II ou III).

CentriMag® é uma bomba centrífuga de fluxo contínuo, que utiliza levitação magnética para a rotação. Fornece fluxo de até 10 L/minuto com baixa tensão de cisalhamento, minimizando a trombogenicidade e permitindo níveis moderados de anticoagulação e mínima hemólise durante o suporte.⁷²⁴

Berlin Heart EXCOR® é uma bomba de fluxo pulsátil, fornece até 8 L/minuto, com baterias acopladas a um sistema de transporte que permite a deambulação por até 10 horas, ambos com versões pediátricas. Outras bombas centrífugas convencionais podem ser utilizadas com o mesmo intuito. Estes suportes podem ser uni ou biventriculares e necessitam

Diretrizes

Quadro 4.5 – Escores para orientação das doses de inotrópicos e vasopressores

Escore	Medicação
Inotrópico	Dopamina (µg/kg/minuto) + dobutamina (µg/kg/minuto) + 100 x adrenalina (µg/kg/minuto)
Vasotrópico inotrópico	Escore inotrópico + 10 x milrinone (µg/kg/minuto) + 10.000 x vasopressina (UI/kg/minuto) + 100 x noradrenalina (µg/kg/minuto)

Considerar suporte mecânico se escore inotrópico > 10 ou vasotrópico inotrópico > 85. Fonte: Adaptado de Yamazaki et al.⁷¹⁷

Quadro 4.6 – Classificação do Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS)

Perfil	Descrição	Estado hemodinâmico	Tempo para intervenção
I	Choque cardiogênico grave	Hipotensão persistente, apesar do uso de inotrópicos e BIA associado à disfunção orgânica	Horas
II	Declínio progressivo, apesar do uso de inotrópico	Declínio da função renal, hepática, nutricional e lactatemia, a despeito do uso de agentes inotrópicos em doses otimizadas	Dias
III	Estável, à custa de inotrópico	Estabilidade clínica em vigência de terapia inotrópica, mas com histórico de falência do desmame	Semanas a meses
IV	Internações frequentes	Sinais de retenção hídrica, sintomas ao repouso e passagens frequentes em unidades de emergência	Semanas a meses
V	Em casa, intolerante aos esforços	Limitação marcante para atividades, porém confortável ao repouso, a despeito de retenção hídrica	Urgência variável, dependente do estado nutricional e do grau de disfunção orgânica
VI	Limitação aos esforços	Limitação moderada aos esforços e ausência de sinais de hipervolemia	Urgência variável, dependente do estado nutricional e do grau de disfunção orgânica
VII	NYHA III	Estabilidade hemodinâmica e ausência da hipervolemia	Sem indicação

BIA: balão intra-aórtico; NYHA: New York Heart Association.

Quadro 4.7 – Indicações para implante de dispositivos de assistência circulatória mecânica temporários

Choque cardiogênico no contexto do insulto agudo	Choque cardiogênico em pacientes crônicos agudizados	Suporte em pacientes de alto risco cardiopulmonar por anatomia desfavorável e/ou severa doença miocárdica
Pós-infarto agudo do miocárdio	Miocardopatias crônicas com indicação de transplante cardíaco	Angioplastia coronariana
Pós-cardiotomia	Miocardopatias crônicas com indicação de dispositivo de longa permanência	Procedimentos eletrofisiológicos
Miocardite aguda fulminante	Cardiopatias congênitas	Procedimentos valvares
Periparto		Cirurgia cardíaca e não cardíaca
Intoxicação exógena		
Takotsubo		
Disfunção aguda do enxerto cardíaco no transplante		
Disfunção ventricular direita pós-implante de assistência mecânica esquerda		
Embolia pulmonar		
Valvopatias agudas		
Sepse		

de esternotomia mediana para sua instalação. O CentriMag[®] utiliza canulação simples e direta, inclusive sem circulação extracorpórea, tipo átrio direito ao tronco da artéria pulmonar (suporte direito) e átrio ou ventrículo esquerdo à aorta ascendente (suporte esquerdo). Já o Berlin Heart EXCOR[®] necessita de cânulas específicas para esta canulação.^{723,724}

Nos Estados Unidos, o CentriMag[®] apresenta autorização para suporte por até 30 dias,⁷²⁵ embora existam relatos de

uso por até 3 meses sem falha da bomba e sem necessidade de incremento em complicações tromboembólicas.^{726,727}

O Berlin Heart EXCOR[®], apesar de ser um dispositivo paracorpóreo, apresenta durabilidade maior, podendo permanecer por meses como suporte hemodinâmico em pacientes com choque cardiogênico. Nos Estados Unidos, o modelo pediátrico do EXCOR[®] é considerado um dispositivo de longa permanência.⁷²⁵

Quadro 4.8 – Comparação dos dispositivos de suporte circulatório temporário

Dispositivos	BIA	Impella CP®	Impella 5.0®	TandemHeart®	ECMO	CentriMag®	EXCOR®
Mecanismo da bomba	Pneumático Pulsátil	Axial, fluxo contínuo			Centrífugo, fluxo contínuo		Pulsátil
Tamanho da cânula	7-9 Fr	14 Fr	21 Fr	21 Fr drenagem 15-17 Fr retorno	21-25 Fr drenagem 16-22 Fr retorno	32 Fr drenagem 20-22 Fr retorno	27-48 Fr drenagem 36-48 Fr retorno
Técnica de inserção	Percutânea Periférica	Percutânea Periférica	Cirúrgica Periférica	Cirúrgica Periférica com punção septal	Percutânea/cirúrgica Periférica / Central	Cirúrgica Central	Cirúrgica Central
Suporte hemodinâmico	0,5 L/minuto	4 L/minuto	5 L/minuto	4 L/minuto	> 4 L/minuto – até 8 L/minuto	5-7 L/minuto	Até 8 L/minuto
Efeito na pré-carga	-	-	-	Diminui	Diminui	Diminui	-
Efeito na pós-carga	Diminui	-	-	Aumenta	Aumenta	Diminui	Diminui
Suporte pulmonar	-	-	-	-	Sim	-	-
Suporte biventricular	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim, se for biventricular	Sim, se for biventricular
Suporte durante PCR	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
Complexidade do manejo	+	++	++	++++	+++	+++	+++

BIA: balão intra-aórtico; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; PCR: parada cardiorrespiratória.

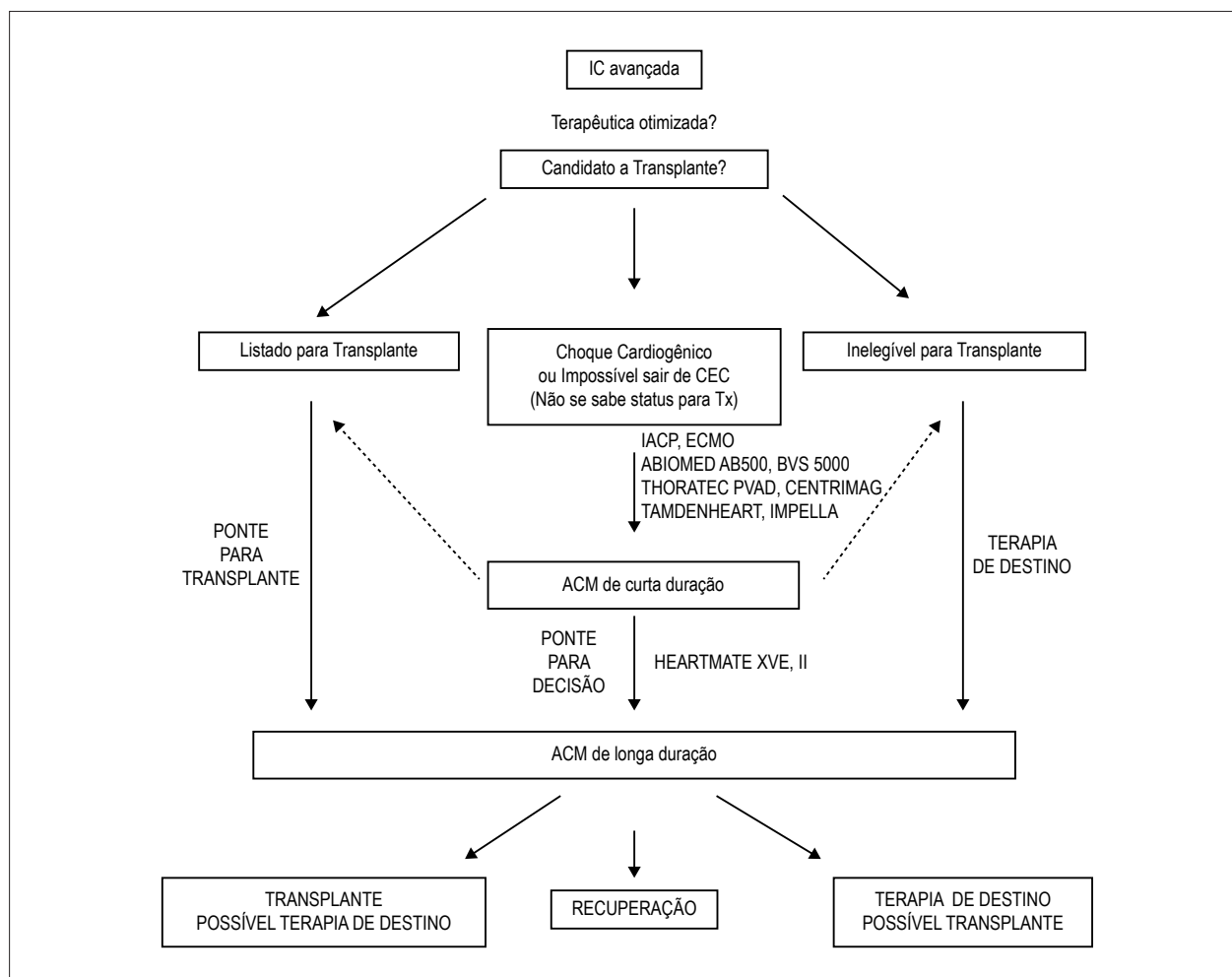


Figura 4.2 – Fluxograma para definição de implante de dispositivos de assistência circulatória mecânica (ACM). CEC: circulação extracorpórea; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Diretrizes

Neste contexto, a indicação de uso de bombas paracorpóreas como ponte para decisão é plenamente factível. Já a ponte para transplante dependeria das características de fila de transplante, da oferta de doadores de cada centro transplantador e do tipo de bomba utilizado.

4.5. Assistência circulatória mecânica de longa duração

Os DACM de longa duração devem ser indicados em pacientes estáveis e, na medida do possível, com funções orgânicas preservadas, para garantir o sucesso do procedimento. Estes dispositivos sofreram significantes aprimoramentos ao longo de tempo, principalmente em seus princípios de propulsão e tipo de fluxo, com redução de suas dimensões, tornando-se mais eficientes e com menores índices de complicações, o que tem impactado no aumento do número de implantes, que já ultrapassaram 22 mil, segundo o oitavo relatório anual do registro INTERMACS.⁷²⁸

A correta seleção do paciente para implante de DACM de longa duração envolve três fatores principais:

- Identificar pacientes com IC avançada, para o qual o risco do implante do DACM suplanta a mortalidade da doença atual, tornando o procedimento benéfico.
- Garantir que a doença não esteja em estágio tão avançado, situação em que o implante do DACM resulta em morbidade e mortalidade ao paciente, devido ao aumento do índice de complicações.
- Assegurar que não existam contraindicações ao implante do DACM.⁵²¹

Entre os principais fatores de risco para mortalidade de pacientes submetidos a implante de DACM de longa duração, destacamos idade, sexo feminino, gravidade clínica (INTERMACS I e II), doença pulmonar, insuficiência renal, doença vascular periférica e desnutrição. O principal fator de risco para a mortalidade precoce é a necessidade de DACM temporário à direita no mesmo procedimento.⁷²⁸

Quanto a estratégia para implante dos DACM de longa duração, eles podem ser indicados com as seguintes proposições: ponte para candidatura (pacientes com condições clínicas proibitivas ao transplante cardíaco no momento, porém, modificáveis ao longo do tempo), ponte para transplante (manter suporte hemodinâmico e estabilidade clínica até a realização do transplante cardíaco) e terapia de destino (suporte hemodinâmico e estabilidade clínica em paciente com IC refratária, que apresente contraindicação para o transplante cardíaco, possibilitando maior sobrevida e melhor qualidade de vida).

Na indicação de DACM de longa duração, alguns fatores são relevantes na tomada de decisão. No caso de ponte para transplante, a expectativa de tempo de espera em fila deve ser considerada. Em casos de expectativa de espera em fila < 30 dias, a indicação de DACM não traria relação custo-benefício favorável. Deve-se também ter em mente que a indicação destes dispositivos em pacientes INTERMACS II apresenta resultados mais desfavoráveis.

Quanto aos procedimentos de avaliação pré-operatória destacam-se: ecocardiograma com ênfase na avaliação da função do ventrículo direito (TAPSE, FAC, diâmetros transversal e longitudinal) e caracterização de possíveis disfunções valvares

(insuficiência aórtica, estenose mitral e insuficiência tricúspide), além de *shunt* intracardíaco (comunicação interatrial ou forame oval patente) que possa comprometer o resultado da implantação do DACM; avaliação hemodinâmica adequada; nos portadores de DAC, pesquisar isquemia de ventrículo direito e tratá-la, se possível (intervenção coronária percutânea ou revascularização durante cirurgia de implante); pesquisa de trombo no ápice do ventrículo esquerdo, para planejamento do local de colocação da cânula de entrada.

A otimização clínica pré-operatória visa reduzir as possíveis variáveis de risco para o insucesso do procedimento e otimizar ao máximo a função do ventrículo direito. Os parâmetros desejáveis antes do implante do DACM de longa duração são: creatinina < 2,5 mg/dL, ureia < 100 mg/dL, Razão Normalizada Internacional < 1,2, hemoglobina > 10 g/dL, plaquetas > 150.000/ μ L, albumina > 3,0 g/dL, pressão venosa central < 12 mmHg, pressão capilar pulmonar (PCP) < 20 mmHg e pressão arterial pulmonar sistólica < 65 mmHg.

Deve-se considerar a monitorização hemodinâmica 24 a 48 horas antes do procedimento para auxílio na melhor otimização do paciente para o procedimento cirúrgico. Quanto aos inotrópicos, dar preferência ao milrinone, por reduzir a pós-carga do ventrículo direito, usar óxido nítrico (NO) inalatório e/ou vasodilatadores para redução da pressão arterial pulmonar e, na necessidade de vasopressores, dar preferência para adrenalina.⁷²⁹ O quadro 4.9 sumariza os dispositivos de assistência circulatória de longa duração disponíveis no Brasil.

4.6. Transplante cardíaco

Apesar dos avanços dos dispositivos de assistência ventricular mecânica, o transplante cardíaco permanece como importante alternativa terapêutica para melhorar a sobrevida em pacientes adequadamente selecionados com IC avançada.⁷³⁰

Particularmente no Brasil, os resultados do transplante vêm melhorando significativamente ao longo dos últimos 5 anos, embora questões econômicas, de subfinanciamento público, e logísticas, de subutilização do *pool* de doadores, limitem o número de transplantes realizados para cerca de um quinto da estimativa de transplantes cardíacos por necessidade populacional (Registro Brasileiro de Transplantes, <http://www.abto.org.br/abto03/Upload/file/RBT/2016/RBT2016-10032017.pdf>; acesso em 2018 Fev 12). Para informações mais detalhadas sobre indicações, manejo e resultados do transplante cardíaco, o leitor é convidado a revisar a II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco.⁷³¹

No cenário da IC aguda e do choque cardiogênico, o transplante pode ser uma opção terapêutica, em caso de refratariedade da doença cardíaca subjacente, apesar de terapêutica otimizada. Pacientes em choque cardiogênico, com ou sem SCM, apresentam alta mortalidade e, por isso, são priorizados em lista de espera para transplante cardíaco.⁷³¹ No entanto, a sobrevida de pacientes transplantados em estado clínico de gravidade, particularmente em suporte com ECMO venoarterial, é bastante inferior à de outros cenários clínicos. Além disso, ventilação mecânica, hemodiálise e necessidade de vasopressores são importantes fatores preditores de mortalidade no transplante cardíaco.

Quadro 4.9 – Dispositivos de assistência circulatória mecânica de longa permanência disponíveis no Brasil

Nome	Empresa	Tipo de bomba	Tipo de suporte	Presença de rolamento	Aprovação da ANVISA
HeartMate II®	Abbott	Fluxo axial	Esquerdo	Sim	Sim
INCOR®	Berlin-Heart	Fluxo axial	Esquerdo	Não (levitação eletromagnética)	Sim
HeartWare®	Medtronic	Fluxo centrífugo	Esquerdo	Não (levitação hidrodinâmica)	Sim
HeartMate 3®	Abbott	Fluxo centrífugo	Esquerdo	Não (levitação eletromagnética)	Sim

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Questionam-se implicações éticas do transplante em pacientes com choque cardiogênico, nos quais a alocação de um recurso limitado – como são os órgãos para doação – seria direcionada àqueles com maior mortalidade e, portanto, menor chance de se beneficiarem. No entanto, quando pacientes transplantados em choque cardiogênico sobrevivem a curto prazo, a estimativa de vida a longo prazo é semelhante a de pacientes transplantados em estado clínico mais estável. Controvérsias neste cenário têm influenciado o desenvolvimento dos novos critérios para alocação de corações nos Estados Unidos.⁷³²

Para reduzir a mortalidade do transplante cardíaco em pacientes com choque cardiogênico, a tendência dos grandes centros transplantadores é evitar o transplante nos *status* INTERMACS I e II, procurando a estabilização clínica e a melhora ou resolução de disfunções orgânicas (renal, hepática, pulmonar, neurológica e hematológica), com ou sem a utilização de dispositivos de SCM de curta duração. Alguns estudos avaliaram o impacto da classificação de INTERMACS para prognosticar desfechos pós-transplante. Pacientes que se encontram em perfis I e II no momento do transplante apresentam risco de mortalidade intra-hospitalar significativamente maior – mas não de mortalidade a longo prazo – do que pacientes em perfil III ou IV.⁷³³

Sugere-se que a avaliação da candidatura a transplante seja iniciada o quanto antes, durante as tentativas de estabilização do choque, e que seja o mais completa possível, incluindo avaliação psicossocial, mesmo que com dificuldades inerentes ao quadro agudo.

Uma das ferramentas que pode auxiliar na estimativa do risco de mortalidade em 1 ano após o transplante em pacientes com IC aguda e/ou choque cardiogênico é o *Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation* (IMPACT), escore derivado de dados da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) e validado internacionalmente (Quadro 4.10).⁷³⁴ Maior experiência de uso em diferentes cenários, no entanto, ainda é necessária para sua ampla aplicação na prática clínica, na pesquisa e na alocação de órgãos.

Complicações perioperatórias, como sangramento, infecções e vasoplegia, são mais frequentes em pacientes transplantados em quadros clínicos mais graves. Rejeições precoces podem estar associadas à sensibilização imunológica desencadeada pela transfusão de hemoderivados. Além disso, a disfunção primária do enxerto também pode ser influenciada por fatores relacionados ao receptor. Algumas estratégias podem potencialmente auxiliar na redução dos riscos perioperatórios, como otimizar o manejo nutricional, viabilizar a mobilização do

leito, preferir hemoderivados desleucotizados e tentar, sempre que possível, reduzir a exposição a medicações associadas ao desenvolvimento de vasoplegia (por exemplo: amiodarona).

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referência
Em pacientes com IC aguda e/ou choque cardiogênico com baixo potencial de recuperação, sugere-se que a avaliação da candidatura ao transplante seja iniciada precocemente e que seja o mais completa possível, incluindo avaliação psicossocial, mesmo que com dificuldades inerentes ao quadro agudo	I	C	-
Em pacientes com choque cardiogênico refratário, sem recuperação adequada da função miocárdica, a definição da candidatura para transplante deve considerar o grau de instabilidade hemodinâmica, a presença de disfunções multiorgânicas, as comorbidades e a experiência do centro. Escores prognósticos podem auxiliar na estimativa de risco de mortalidade pós-transplante a curto e longo prazo.	IIA	C	734

5. Situações especiais

5.1. Edema agudo de pulmão

O edema agudo de pulmão é a apresentação clínica inicial de cerca de 13,2% dos pacientes hospitalizados por IC, segundo recente registro europeu,⁶⁴⁴ sem diferença de prevalência em relação à fração de ejeção, mas está associado à maior mortalidade em ICFe e maior duração da hospitalização.⁵²² Se for analisada apenas a presença de edema pulmonar em pacientes hospitalizados por IC, a prevalência atinge 75 a 83% para estudos em ICFe e 51 a 100% em estudos de ICFe.⁷³⁵

A crise hipertensiva, a insuficiência mitral aguda (disfunção do músculo papilar secundária à doença isquêmica ou ruptura espontânea) e a síndrome coronariana aguda são os fatores causais mais comuns de edema agudo de pulmão cardiogênico. A apresentação clínica, com hipotensão arterial e sinais de baixo débito cardíaco, é menos frequente e, em geral, observada em pacientes com IC crônica agudizada.

Diretrizes

Quadro 4.10 – Escore de risco *Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT)* para mortalidade em 1 ano após transplante cardíaco⁽³⁸⁾

Variável	Pontuação	Mortalidade de acordo com as categorias de risco
Idade > 60 anos	3	Baixo (< 5 pontos) 92,3%
Bilirrubina, mg/dL		
0-0,99	0	
1-1,99	1	
2-3,99	3	
≥ 4	4	
Clearance de creatinina, mL/minuto		
≥ 50	0	Moderado (5-10 pontos) 88,5%
30-49	2	
< 30	5	
Diálise entre a listagem e o transplante	4	
Sexo feminino	3	
Etiologia da IC		
Idiopática	0	Alto (> 10 pontos) 75,1%
Isquêmica	2	
Congênita	5	
Outros	1	
Infecção recente	3	
Balão intra-aórtico	3	
Ventilação mecânica pré-transplante	5	
Raça		
Caucasianos	0	
Afro-americanos	3	
Hispanicos	0	
Outros	0	
Suporte circulatório mecânico de curta duração, incluindo ECMO	7	
Dispositivos de assistência ventricular		
Fluxo pulsátil	3	
Fluxo contínuo (excluindo HeartMate II®)	5	
HeartMate II®	0	
Total	50	

ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea; IC: insuficiência cardíaca.

Os pacientes com edema agudo de pulmão apresentam dois modelos distintos de distribuição volêmica:

- **IC aguda nova:** congestão pulmonar sem hipervolemia periférica (IC *de novo*). Neste modelo hemodinâmico, o tratamento tem como objetivo redistribuir o volume da circulação pulmonar para a circulação periférica. Esta melhora da distribuição de volume é feita por ação de vasodilatadores (nitroglicerina e, especialmente, o nitroprussiato de sódio), com uso judicioso de diuréticos e suporte ventilatório com pressão positiva não invasiva de baixa pressão, para reduzir o trabalho respiratório e a hipoxemia,⁶³² que podem reduzir as taxas de intubação

e de mortalidade.⁷³⁶ O uso de ventilação não invasiva é recomendado em pacientes com congestão pulmonar associada a desconforto respiratório e/ou hipoxemia (frequência respiratória > 25 incursões/minuto e SatO₂ < 90%). É recomendável ter-se cautela com pacientes hipotensos (pressão positiva pode reduzir a pressão arterial) e em pacientes após IAM, os quais podem ter pior evolução.⁷³⁷ Os opioides aliviam ansiedade e dispneia, mas o uso rotineiro não é recomendado, devido a riscos de efeitos adversos, como náusea, hipotensão, bradicardia e depressão respiratória, além de controvérsias a respeito de maior risco de mortalidade com seu uso.⁷³⁸

- **IC crônica agudizada:** o outro modelo de edema agudo de pulmão é de congestão pulmonar e sistêmica. O tratamento tem como prioridade a redução da volemia, por meio do uso, em larga escala, de diuréticos associados a vasodilatadores e, por vezes, inotrópicos. Em pacientes com sinais de baixo débito com hipotensão arterial, o suporte inotrópico é o tratamento de escolha e, em alguns casos, o SCM pode ser necessário.

5.2. Miocardite

5.2.1. Miocardite da doença de Chagas

O diagnóstico de miocardite ainda constitui desafio na atualidade, entre outras razões, pela heterogeneidade da apresentação clínica, variando desde formas subclínicas e/ou sintomas inespecíficos, até a forma fulminante de IC, com grave comprometimento hemodinâmico.⁷³⁹ No contexto da doença de Chagas, o diagnóstico de miocardite torna-se ainda mais difícil e complexo.⁷⁴⁰

A doença de Chagas é uma doença infecciosa, cujo agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi*, com fenótipos heterogêneos na apresentação clínica polimórfica da fase aguda, crônica e nas reativações.^{60,740} A OMS estima em aproximadamente 6 a 7 milhões o número de pessoas infectadas em todo o mundo, a maioria na América Latina.⁷⁴¹

A partir de 1990, várias ações intergovernamentais foram deflagradas nestes países, no sentido do controle da transmissão vetorial e da garantia da qualidade das transfusões de sangue, o que culminou em redução dos casos novos de infecção aguda.⁷⁴² Em 2006, o Brasil recebeu a certificação de controle da transmissão vetorial do *Triatoma infestans* da OMS e da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS).⁷⁴⁰ Entretanto, tem havido mudança no perfil epidemiológico, ou seja, novas formas de transmissão da infecção: transmissão oral por alimentos contaminados (predomínio na Amazônia Legal), transmissão vertical (congênita), acidental e transplante de órgãos.⁷⁴⁰ Além disso, é grande o número de pessoas vivendo com a infecção crônica decorrente da transmissão vetorial no passado. Com isso, ampliou-se a probabilidade de ocorrência de comorbidades, como a coinfeção HIV com *T. cruzi* ou a associação com outras condições imunossupressoras, adquiridas ou induzidas.^{743,744}

No período de 2000 a 2013, foram notificados 1.570 casos de doença de Chagas aguda (média de 112 casos por ano), oriundos de registros da maioria dos Estados brasileiros. A maioria destes casos (1.430; 91,1%) concentrava-se na Região Norte.⁷⁴⁵ A ocorrência de casos suspeitos de doença de Chagas aguda no Brasil requer imediata notificação. Para fins de vigilância epidemiológica, são estabelecidas as definições de caso a seguir especificadas:^{740,746} Caso suspeito de doença de Chagas aguda: pessoa com febre persistente (por mais de 7 dias) com uma ou mais das seguintes manifestações clínicas: edema de face ou de membros, exantema, adenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, cardiopatia aguda (taquicardia, sinais de insuficiência cardíaca), manifestações hemorrágicas, icterícia, sinal de Romana, chagoma de inoculação, ou que:

- Tenha tido contato direto com triatomíneo ou suas excretas; OU

- Tenha recebido sangue/hemocomponentes ou transplante de células/tecidos/órgãos contaminados por *T. cruzi*; OU
- Tenha ingerido alimento suspeito contaminado por *T. cruzi*; OU
- Seja recém-nascido, de mãe infectada.
- Caso confirmado de doença de Chagas aguda.

5.2.1.1. Critérios diagnósticos laboratorial

5.2.1.1.1. Parasitológico

T. cruzi circulante no sangue periférico, identificado por exame parasitológico direto.^{746,747}

5.2.1.1.2. Sorológico

Caso suspeito com sorologia reagente com anticorpos da classe IgM anti-*T. cruzi* por Imunofluorescência Indireta (IFI); ou sorologia reagente com anticorpos da classe IgG anti-*T. cruzi* por IFI, com alteração na concentração de IgG de pelo menos dois títulos em intervalo mínimo de 21 dias em amostras preferencialmente pareadas; ou soroconversão por qualquer um dos métodos (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – ELISA, Hemaglutinação Indireta – HALou IFI).^{746,747}

5.2.2. Aspectos clínicos e exames complementares da fase aguda da doença de Chagas

Em decorrência do controle da transmissão vetorial e da qualidade dos bancos de sangue, a fase aguda vem se tornando evento pouco frequente nos países endêmicos, incluindo o Brasil.⁷⁴⁰ Entretanto, processos de migrações, tanto nos países endêmicos quanto nos não endêmicos, contribuíram para tornar ainda mais complexos os cenários epidemiológicos. Adicionalmente, eventos de reativação da doença de Chagas associados a imunodeficiências adquiridas ou induzidas, como no contexto de transplante de órgãos, têm se tornado desafios emergentes para os sistemas de saúde. Essas diferentes vias levam a diferentes formas de apresentação clínica da doença aguda.⁷⁴⁰ Todos os pacientes com suspeita de fase aguda da doença de Chagas devem se submeter a exames parasitológicos para pesquisa de *T. cruzi* no sangue e pelo menos dois exames sorológicos.⁷⁴⁰ Recomenda-se a realização precoce de ECG de repouso, radiografia de tórax e ecocardiograma.⁷⁴⁰

5.2.3. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão vetorial

O quadro clínico da doença aguda, nos casos de transmissão vetorial, é polimórfico, indo desde a descrição clássica (sinal de porta de entrada da infecção, febre, edema subcutâneo, aumento do volume de linfonodos, hepatomegalia, esplenomegalia, além de evidências de miocardite e de meningoencefalite) até situações oligossintomáticas e inaparentes.^{748,749} O período de incubação pode variar de 4 a 15 dias. A sintomatologia da miocardite chagásica aguda praticamente se superpõe à das miocardites agudas de outras etiologias, às vezes sendo mascarada pelas demais manifestações clínicas. A taquicardia é frequente e, na

maioria dos casos, é observada precocemente. Um sopro sistólico com características de sopro funcional pode ser percebido na área mitral. As arritmias cardíacas não são comuns. A IC, quando presente, em nada difere das demais etiologias.^{748,749} (18, 19) Nas primeiras semanas de infecção, podem ser notadas alterações radiológicas, eletrocardiográficas e/ou ecocardiográficas. As alterações eletrocardiográficas mais frequentemente encontradas são taquicardia sinusal, redução da voltagem do complexo QRS, bloqueio atrioventricular de primeiro grau e alteração primária da repolarização ventricular.

Em estudo conduzido na Venezuela, que acompanhou 58 pacientes na fase aguda, o ecocardiograma mostrou-se anormal em 27 (52%) deles; derrame pericárdio esteve presente em 42% dos casos, sendo de leve à moderada intensidade em 17 e importante em 5. Em 11 pacientes (21%), foi demonstrada discinesia anterior e/ou apical e, em 3 (6%) deles, houve dilatação de ventrículo esquerdo.⁷⁴⁸ Outro estudo que avaliou 158 pacientes com doença de Chagas aguda na Amazônia, na maioria dos casos decorrente de transmissão oral, evidenciou a presença de 108 alterações, sendo que mais de uma alteração esteve presente no mesmo indivíduo. As principais foram derrame pericárdico de pequeno a grande volume, regurgitação valvar mitral ou tricúspide e hipertrofia de ventrículo esquerdo.⁷⁵⁰

5.2.4. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão sanguínea

Na fase aguda da doença de Chagas por transmissão transfusional, a síndrome clínica é praticamente idêntica ao verificado na transmissão vetorial, exceto pela ausência de chagoma de inoculação. O período de incubação é mais longo e pode variar de 30 a 112 dias.⁷⁴⁰

5.2.5. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão oral

A principal diferença clínica entre as descrições de área endêmica do passado e a transmissão por via oral é que esta ocorre predominantemente na Região Amazônica, tem apresentação clínica de elevada morbidade, ressaltando a característica epidemiológica regional, no que se refere à ocorrência da transmissão, muito mais eficaz que a via vetorial. Os sinais sugestivos de porta de entrada têm sido raramente descritos. O período de incubação varia de 3 a 22 dias.⁷⁵⁰ Na maioria dos casos, a miocardite aguda pode ter início pouco antes do desaparecimento da febre, em período médio de 15 a 20 dias de doença.

Os principais sinais e sintomas são dispneia, palpitações, taquicardia (sem febre) e, eventualmente, dores precordiais, simulando infarto do miocárdio. A miocardite é uma das complicações mais frequentes entre doentes em fase aguda.⁷⁵⁰ Entre pacientes avaliados na Amazônia, 52,3% apresentaram ECG com alterações difusas de repolarização ventricular, baixa voltagem dos complexos QRS, desvio do eixo elétrico para a esquerda e taquicardia sinusal. Derrames pericárdicos e/ou pleurais podem ocorrer em mais da metade dos casos por transmissão oral, sugerindo que a pericardite possa ser mais importante que o acometimento do sistema de condução elétrico cardíaco, durante a fase aguda.⁷⁵⁰⁻⁷⁵²

Casos graves têm sido registrados em 13,3% – quase sempre relacionados à miocardite aguda e a manifestações hemorrágicas digestivas graves. A presença de hemorragia digestiva pode ser a expressão da porta de entrada, com presença de infiltrado inflamatório contendo amastigotas.^{740,751,753} Há raros relatos de meningoencefalite aguda. Nodulações dolorosas de membros inferiores, do tipo eritema nodoso, têm sido mais frequentemente observadas na transmissão oral.

5.2.6. Tratamento etiológico da fase aguda

Os casos em fase aguda, independente da via de transmissão, têm indicação de tratamento antiparasitário imediato e seguimento em longo prazo, para fins de identificação de cura sorológica. O benznidazol é a droga recomendada, na dose de 5 mg/kg/dia por 60 dias, sendo disponibilizada pelo Ministério da Saúde e obtida via Secretaria Estadual de Saúde.⁷⁴⁰

Seu efeito colateral mais importante é a dermatite do tipo urticariforme, que ocorre em cerca de 30% a 60% dos pacientes, já no final da primeira semana de tratamento, apresentando boa resposta terapêutica com o uso de anti-histamínicos ou pequenas doses de corticosteroides. Poucos são os casos que se acompanham de febre e adenomegalia, onde a medicação deve ser suspensa. Outros efeitos adversos incluem polineuropatia (mais tardia), com dor e/ou formigamento nos membros inferiores, anorexia, leucopenia significativa e agranulocitose, que são raras, e, quando presentes, determinam a interrupção do tratamento.⁷⁴⁰ Este fármaco tripanossomicida está contraindicado em gestantes e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.⁷⁴⁰

Considerando casuística de 179 pacientes tratados com benznidazol em fase aguda da doença de Chagas por transmissão oral e que foram acompanhados por um período médio de 5,6 anos, ocorreu cura sorológica em 26,3%, mais evidente durante o quarto ano após tratamento. Outros 2,7% evoluíram com cardiopatia crônica leve à moderada, e 73,7% persistiram com sorologias reagentes.^{749,751,754}

5.2.7. Reativação da doença de Chagas no contexto de transplante de órgãos

5.2.7.1. Apresentação clínica

O manejo de casos com reativação da doença de Chagas, na vigência de contextos de imunossupressão, constitui importante e emergente problema de saúde pública.

A doença de Chagas constitui a terceira causa de indicação de transplante cardíaco no Brasil, correspondendo a 35% dos pacientes submetidos ao procedimento.⁷⁵⁵ A terapia imunossupressora instituída aumenta o risco de reativação da infecção por *T. cruzi*, cuja incidência após transplante cardíaco varia de 21% a 45%.⁷⁵⁵ Considerando a morbidade e a mortalidade potencial, o diagnóstico e o manejo apropriado da reativação da doença de Chagas no contexto de transplante de órgãos é extremamente importante. O diagnóstico da reativação se baseia em sinais e sintomas clínicos e/ou presença de parasitos em sangue, liquor, medula óssea ou tecidos.^{740,755}

A reativação clínica tem manifestações cardíacas e extracardíacas, incluindo miocardite, disfunção ventricular, arritmias, bloqueios atrioventriculares/intraventriculares novos no ECG, lesões cutâneas (nódulos subcutâneos, paniculite etc.), febre, acometimento de medula óssea ou manifestações neurológicas.^{740,755} A miocardite da reativação pode ser equivocadamente diagnosticada como rejeição do enxerto e tratada com intensificação do tratamento imunossupressor, o que agrava a reativação. O diagnóstico diferencial entre a miocardite da rejeição e da reativação ainda constitui um grande desafio.⁷⁵⁶ Na presença de infiltrado inflamatório, ninhos de amastigotas e/ou reação em cadeia da polimerase positiva para *T. cruzi* no miocárdio, podemos afirmar que existe reativação, mas não é possível excluir com segurança rejeição do enxerto associada. Apesar desta complexidade, as taxas de sobrevida dos pacientes chagásicos submetidos ao transplante cardíaco não difere das outras etiologias.^{755,757}

5.2.7.2. Diagnóstico parasitológico da reativação

As provas sorológicas têm utilidade somente em potenciais doadores de órgãos, diagnóstico de cardiomiopatia chagásica em potenciais receptores e em receptores soronegativos, que recebem órgãos de doadores soropositivos.⁷⁴⁰ Não têm papel no diagnóstico da reativação. Tradicionalmente, a monitoração laboratorial utilizava métodos parasitológicos (pesquisa direta de *T. cruzi* e hemoculturas) e exames histológicos seriados de biópsias endomiocárdicas, na procura de amastigotas de *T. cruzi* — testes estes com baixa sensibilidade.^{740,755} Nos últimos anos, vários estudos demonstraram o valor do teste da reação em cadeia da polimerase no sangue periférico e miocárdio em detectar reativação precoce, antes do surgimento de sintomas e/ou disfunção do enxerto.^{756,758}

5.2.7.3. Tratamento clínico e etiológico da reativação

Na presença de sinais/sintomas e/ou identificação do parasito no sangue, liquor ou tecido, recomenda-se iniciar tratamento etiológico imediatamente. No Brasil, o benznidazol é o medicamento recomendado como tratamento de primeira linha, o qual é um derivado nitroimidazólico.⁷⁴⁰ A dose recomendada é de 5 mg/kg/dia, por 60 dias de tratamento.⁷⁴⁰ Não existe evidência que dê suporte à estratégia de tratamento anti-*T. cruzi* profilático da reativação. As drogas anti-*T. cruzi* não levam à cura da infecção crônica. Um paciente pode ter mais de um episódio de reativação após tratamento. É preciso manter a monitoração da reativação, mesmo após tratamento anti-*T. cruzi*.⁷⁵⁵ Na presença de miocardite e sinais de IC, o tratamento deve seguir as recomendações das diretrizes de IC.⁷⁵⁵ Na presença ou suspeita de rejeição do enxerto associada, o tratamento deve seguir as recomendações das diretrizes de transplante.⁷⁵⁵

A real incidência de miocardite na doença de Chagas aguda ainda não foi determinada. A biópsia endomiocárdica, padrão-ouro para o diagnóstico de miocardite, não é recomendada de rotina. Nestes casos, é necessário alto índice de suspeita de doença de Chagas a partir de dados epidemiológicos e exames complementares, para se estabelecer o diagnóstico.⁷⁴⁰ Pacientes com miocardite e IC, e diagnóstico

de infecção aguda ou reativação da infecção por *T. cruzi* devem receber, além do tratamento para IC orientado pelas diretrizes, tratamento antiparasitário com benznidazol.⁷⁴⁰ Os casos graves de IC e refratários ao tratamento clínico devem ser avaliados para indicação de transplante cardíaco e ou/SCM.

Recomendações	Classe	Nível de Evidência	Referências
Miocardite por doença de Chagas deve ser suspeitada nos seguintes cenários: IC de início recente ou alterações recentes em exames de ECG ou de imagem, com ou sem sinais/sintomas de IC em paciente com epidemiologia positiva; sinais de reativação da infecção por <i>T. cruzi</i> no contexto de transplante de órgãos e/ou uso de imunossupressores, com ou sem sinais de IC; sinais de reativação da infecção por <i>T. cruzi</i> no contexto de síndrome da imunodeficiência adquirida com ou sem sinais de IC; recém-nascidos de mães portadoras de doença de Chagas	I	C	740
Pacientes com suspeita de miocardite por Chagas devem se submeter a exames de sangue com pesquisa direta para <i>T. cruzi</i> , pelo menos duas reações sorológicas para Chagas.	I	C	740
Pacientes com suspeita de reativação da doença de Chagas devem se submeter a exames de sangue com pesquisa direta para <i>T. cruzi</i> ; biópsias do enxerto e teciduais com pesquisa de amastigotas; reação em cadeia da polimerase no sangue e em biópsias teciduais se disponível	I	C	740,756
Pacientes com suspeita de miocardite por Chagas aguda ou reativação devem se submeter a exames de ECG, radiografia de tórax e ecocardiograma	I	C	740
Pacientes com suspeita de miocardite por Chagas e IC devem receber tratamento para IC orientado pelas diretrizes de IC	I	C	755
Pacientes com diagnóstico de miocardite por Chagas aguda ou reativação devem receber tratamento antiparasitário com benznidazol	I	C	740
Pacientes com miocardite por Chagas e IC refratária, choque cardiogênico e/ou deterioração hemodinâmica progressiva devem ser avaliados para transplante de coração e/ou SCM	I	C	-
Tratamento etiológico da reativação: benznidazol 5 mg/kg/dia durante 60 dias	I	C	740
Tratamento etiológico não deve ser recomendado de rotina na cardiopatia chagásica crônica	I	C	740

Diretrizes

5.2.8. Miocardite fulminante

A miocardite fulminante deve ser suspeitada em pacientes com IC aguda nova, com apresentação de início agudo ou início dos sintomas < 2 semanas, associada a importante comprometimento da função ventricular, necessitando de suporte inotrópico e/ou mecânico circulatório, para estabilização clínica e hemodinâmica.⁷⁵⁹

O fator causal mais comum é por infecção viral, tendo outros menos prevalentes, como a miocardite eosinofílica necrotizante, a hipersensibilidade, secundária a doenças autoimunes, como artrite reumatoide, pós-quimioterapia rejeição em pacientes portadores de transplante cardíaco, ou imunológica, por células gigantes.^{760,761} Frequentemente, é necessário o diagnóstico diferencial com a síndrome coronariana aguda e de Takotsubo, por meio de cineangiografias e, se as condições clínicas do paciente permitirem, RMC. A biópsia endomiocárdica é o único exame com a capacidade de definir o fator causal da miocardite, para direcionar a estratégia terapêutica para tratar o agente etiológico.⁷⁶⁰

A terapêutica, inicialmente, está voltada para o equilíbrio clínico e hemodinâmico, por suporte inotrópico, que tem como fator limitante a sensibilidade arritmogênica do miocárdio inflamado aos inotrópicos e a resposta insuficiente na melhora do fluxo sistêmico. Na ausência de resposta ao uso de inotrópicos, estaria indicado o suporte mecânico circulatório, no qual a decisão pelo tipo de suporte estaria vinculada ao grau de comprometimento da função ventricular, envolvimento uni ou biventricular, e extensão de disfunções orgânicas associadas. Estes pacientes podem evoluir com melhora clínica e explante do suporte mecânico circulatório, ou evoluir com manutenção do quadro de choque cardiogênico, sendo necessária a permanência de Suporte Mecânico Circulatório (SMC) prolongada com objetivo de ponte para transplante cardíaco, para SMC definitivo e, com menor frequência, para recuperação prolongada. Com o resultado da biópsia endomiocárdica, podemos associar ao tratamento de suporte terapêutica específica voltada ao agente etiológico.^{762,763}

5.3 Sepses

A definição de sepsis foi recentemente revista pelo terceiro consenso internacional para sepsis e choque séptico (SEPSIS-3), sendo definida como disfunção orgânica ameaçadora à vida, causada por resposta desregulada do hospedeiro à infecção.⁷⁶⁴

Aproximadamente, metade dos pacientes com choque séptico manifesta disfunção cardíaca, conhecida como disfunção miocárdica da sepsis (DMIS), que, por sua vez, aumenta a mortalidade em pacientes com sepsis.⁷⁶⁵ O perfil de DMIS pode acometer tanto o ventrículo esquerdo como direito, podendo ou não ser reversível.⁷⁶⁶⁻⁷⁶⁸

5.3.1. Fisiopatologia do choque séptico e disfunção miocárdica induzida pela sepsis

Choque séptico é, atualmente, definido como presença de lactato sérico elevado (> 2 mmol/L) e necessidade de uso de vasopressores para manter pressão arterial média > 65 mmHg em pacientes sépticos já ressuscitados adequadamente com volume. (34) A DMIS é o resultado de interações entre fatores genéticos, moleculares, metabólicos, estruturais, autonômicos e hemodinâmicos. Isto resulta em lesão miocárdica direta e indireta, levando à diminuição na função cardíaca sistólica e diastólica. Os principais fatores envolvidos estão no quadro 5.1.⁷⁶⁵

5.3.2 Marcadores laboratoriais

Na sepsis com DMIS, é frequente o aumento de troponinas e peptídeos natriuréticos, assim como dos novos marcadores, como gelatinase neutrofílica (NGAL) e microRNAs (miRNAs).^{765,769,770}

5.3.3. Métodos diagnósticos na cardiomiopatia séptica

5.3.3.1. Ecocardiograma

A avaliação ecocardiográfica por parâmetros convencionais, como a FEVE, é frequentemente afetada por mudanças contínuas nas condições de pré-carga e pós-carga. Novas tecnologias ecocardiográficas, como *speckle tracking* com *strain* longitudinal ventricular são mais sensíveis em detectar disfunção miocárdica subclínica do que as medidas da função sistólica global. O índice TEI também se mostrou útil em pacientes com DMIS, uma vez que é um índice de desempenho miocárdico, que avalia tanto a função sistólica quanto a diastólica, dos ventrículos direito e esquerdo.⁷⁷¹ Outro estudo utilizando imagem com *Doppler* tissular em pacientes nas primeiras 24 horas de choque séptico mostrou que a velocidade de pico sistólica medida no anel mitral (> 9 cm/segundos) se correlacionou com mortalidade.⁷⁷²

Quadro 5.1 – Causas de cardiomiopatia induzida pela sepsis e locais de ação⁷⁶⁵

Modo de disfunção cardíaca	Mecanismo
Inflamação	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN γ , receptores <i>toll-like</i> , metaloproteinase de matriz, proteínas de choque térmico, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio
Disfunção mitocondrial	Oxido nítrico e espécies reativas de oxigênio
Utilização anormal do cálcio	Redução da corrente de cálcio, redução no número de canais de cálcio tipo L, sequestro anormal do cálcio, redução da sensibilidade do miofilamento ao cálcio e redução da sensibilidade ao cálcio dos receptores rianodina
Redução da sinalização beta-adrenérgica	<i>Downregulation</i> do número de receptores beta, receptores beta menos sensíveis às catecolaminas circulantes
Excesso de catecolaminas	Disfunção cardíaca direta e alteração no metabolismo do cálcio

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IL: interleucina; IFN- γ : interferon gama.

5.3.3.2. Cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz)

Embora o uso do cateter de artéria pulmonar nunca tenha mostrado benefício contundente em mortalidade nos pacientes de terapia intensiva, em pacientes com choque séptico e/ou DMIS pode ser utilizado como ferramenta de monitorização contínua, visando adequar as medidas terapêuticas aos parâmetros obtidos pelo método. (ver recomendações no item 4.3 sobre recomendação do uso de cateter de artéria pulmonar)

5.3.3.3. Métodos de monitorização hemodinâmica minimamente invasivos

Métodos de monitorização hemodinâmica minimamente invasivos estão disponíveis e são úteis na avaliação e no acompanhamento da função cardíaca e volemia dos pacientes, além de poderem fornecer dados contínuos de perfusão tecidual (saturação venosa central de oxigênio – $SVcO_2$). Avaliação de parâmetros de pressões (pressão venosa central e arterial média), fluxos e volumes (débito cardíaco por termodiluição, volume sistólico, variação de volume sistólico e resistência periférica, volume diastólico final global, volume de sangue intratorácico, fração de ejeção global e até água pulmonar extravascular) e do VO_2 e $SVcO_2$ devem ser utilizados no contexto de DMIS.

5.3.4. Manejo da disfunção cardíaca na sepse

5.3.4.1. Objetivos iniciais do tratamento

O objetivo inicial do tratamento da sepse/choque séptico é restaurar adequada perfusão tecidual. É consenso buscar alcançar, nas primeiras 6 horas de tratamento, pressão arterial média > 65 mmHg, pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg, débito urinário maior de 0,5 mL/kg/hora e $SVcO_2$ de 65 a 70%. Para alcançar esses objetivos, uma série de medidas devem ser tomadas, especialmente no tripé reposição volêmica-vasopressores-inotrópicos. O quadro 5.2 sumariza as diferentes fases sequenciais no manejo do choque séptico.

5.3.4.4. Reposição volêmica

A reposição volêmica é a primeira estratégia terapêutica para estabilização do paciente com sepse. Diretrizes de sepse recomendam cristalóide como fluido inicial na imensa maioria dos casos. A reposição volêmica, embora importante, deve ser feita com parcimônia no contexto de sepse com disfunção ventricular.⁷⁷³ Neste cenário, parece ainda mais importante alcançar o ajuste hemodinâmico com utilização mais precoce de inotrópico/aminas vasoativas e redobrar o cuidado com o excesso de administração de fluidos.

5.3.4.5. Diuréticos

Na fase de estabilização e desescalamento, o diurético deve ser usado, utilizando parâmetros dinâmicos de responsividade aos fluidos, para titular a administração de fluidos e diuréticos em cada fase de tratamento. É fundamental que, em cada serviço, sejam utilizadas as ferramentas disponíveis para este ajuste. Diversas possibilidades podem ser utilizadas, desde avaliação não invasiva com ecocardiograma, passando por medidas pouco invasivas, como delta PP, pressão venosa central, cateter PreSep®, sensor FloTrac®, VolumeView®, até o cateter de Swan-Ganz.

5.3.4.6. Betabloqueadores

Recentemente, o uso de esmolol para controle da frequência cardíaca (80 a 94 bpm) foi associado à redução significativa na mortalidade de 28 dias em pacientes com choque séptico. Os agentes beta1-específicos (como esmolol) estão associados com redução na citocinas inflamatórias e podem conferir benefícios adicionais (diminuição da hipercoagulabilidade e redução na liberação de outros mediadores inflamatórios) nos pacientes com cardiomiopatia induzida pela sepse.⁷⁶⁵

5.3.4.7. Vasoconstritores e inotrópicos

No nosso meio, a noradrenalina é o vasopressor de escolha na maioria dos casos. Vasoconstritores não catecolaminérgicos (a vasopressina, por exemplo) têm sido usados em associação à noradrenalina, permitindo que as doses de noradrenalina sejam menores. Inotrópicos estão quase sempre indicados no caso de DMIS e, frequentemente, em associação aos vasopressores. Dobutamina é o fármaco mais utilizado no nosso meio. Levosimendana está associada com propriedades imunomodulatórias, antiapoptótica e antioxidante, além do aumento no número e na função das mitocôndrias no choque séptico, embora ainda não existem estudos conclusivos para avaliar sua eficácia na DMIS⁷⁶⁵ (ver recomendações no item 2.2.4 sobre o uso de drogas vasoativas).

6. O que não podemos deixar de fazer e o que não devemos fazer na insuficiência cardíaca aguda

Os quadros 6.1 e 6.2 sintetizam as recomendações Classe I referentes ao diagnóstico e ao manejo de IC aguda em seus vários aspectos, procurando traduzir, de modo prático e de fácil, aquilo que foi considerado essencial pelo grupo que formulou este documento. Da mesma forma, o quadro 6.3 sintetiza medidas consideradas deletérias e de risco aos pacientes. Por fim, esta diretriz traz também um diferencial em relação à doença de Chagas, e o quadro 6.4 apresenta, de forma objetiva, condutas recomendadas na miocardite chagásica.

Quadro 5.2 – Fases do manejo do choque séptico

Salvamento	Otimização	Estabilização	Desescalamento
Medidas salvadoras da vida Reposição volêmica empírica	Ofertar adequada Disponibilidade de oxigênio Ajustar débito cardíaco, $SVcO_2$ e lactato	Suporte orgânico Minimizar complicações Reduzir a infusão de fluidos para o mínimo necessário Considerar o uso de diuréticos/ultrafiltração	Desmame de drogas vasoativas Balanço hídrico negativo com diuréticos/ultrafiltração

$SVcO_2$: saturação venosa de oxigênio.

Diretrizes

Quadro 6.1 – Recomendações para avaliação da insuficiência cardíaca (IC) aguda: o que fazer

Avaliação inicial da IC aguda	
Recomendações	Classe
BNP, NT-proBNP para auxílio no diagnóstico de IC aguda se dúvida diagnóstica	I
NT-proBNP em uso de sacubitril-valsartana na IC aguda se dúvida diagnóstica	I
Eletrocardiograma de 12 derivações na admissão: para definição do ritmo, SCA, taqui e bradiarritmias	I
Radiografia de tórax	I
Ecocardiograma transtorácico para avaliação estrutural cardíaca, função ventricular, congestão pulmonar e sistêmica, e pesquisa do fator desencadeante da descompensação	I
Angiogramiografia na admissão para avaliação na suspeita diagnóstica de SCA ou Takotsubo	I

BNP: peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP: fração N-terminal pró-peptídeo natriurético cerebral; SCA: síndrome coronariana aguda.

Quadro 6.2 – Manejo de insuficiência cardíaca (IC) aguda: o que não podemos deixar de fazer

Diuréticos e ultrafiltração	
Recomendações	Classe
Prescrição de diuréticos no tratamento de congestão em doses endovenosas equivalentes ou o dobro das doses orais utilizadas	I
Monitorização frequente de sinais vitais, ingesta hídrica, débito urinário, peso, função renal, eletrólitos e sinais/sintomas de congestão	I
Díálise e/ou diálise visando à ultrafiltração devem ser consideradas em pacientes com hipervolemia refratária e/ou insuficiência renal aguda	I
Medicações de uso oral	
Manter os BB nos pacientes sem evidência de hipotensão arterial sintomática ou de baixo débito cardíaco	I
Iniciar BB nos pacientes clínica e hemodinamicamente estáveis sem evidências de congestão	I
Reduzir a dose do BB em 50% ou suspender na admissão em pacientes com sinais de baixo débito	I
Suspender os BB em pacientes com choque cardiogênico ou séptico, estenose aórtica crítica, asma brônquica descompensada ou bloqueio atrioventricular avançado	I
Iniciar ou manter IECA na ausência de hipotensão arterial sintomática e na ausência de outras contraindicações	I
Iniciar ou manter BRA na ausência de hipotensão arterial sintomática e na ausência de outras contraindicações	I
Utilizar antagonista de aldosterona em IC com FEVE < 35% após o uso de diurético endovenoso e na ausência de contraindicações	I
Anticoagulantes	
Uso de anticoagulação plena com HBPM ou HNF em pacientes com IC aguda, na presença de fibrilação atrial, trombo intracavitário ou prótese valvular mecânica, com ou sem disfunção ventricular	I
Uso de anticoagulação plena com HBPM ou HNF associada com antiagregantes plaquetários em pacientes com IC aguda com SCA	I
Uso de anticoagulação com HBPM ou HNF em pacientes com cardiomiopatia periparto ou miocárdio não compactado com disfunção ventricular importante	I
Profilaxia de trombose venosa profunda, com HNF em baixas doses ou HBPM, na ausência de anticoagulação plena	I
Em pacientes com disfunção renal (<i>clearance</i> de creatinina < 30 mL/minuto), evitar o uso de HBPM e utilizar preferencialmente HNF	I
Choque cardiogênico e transplante cardíaco	
Monitorização com linha arterial	I
Uso de cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) em pacientes para avaliação de transplante cardíaco ou SCM	I
Otimização do estado volêmico com soluções cristaloides na ausência de sinais de congestão	I
Em pacientes com IC aguda e/ou choque cardiogênico com baixo potencial de recuperação, sugere-se que a avaliação da candidatura a transplante seja iniciada precocemente e que seja o mais completa possível, incluindo avaliação psicossocial, mesmo que com dificuldades inerentes ao quadro agudo	I
Plano de alta e indicadores de qualidade	
Reavaliação clínica preferencialmente em 7-14 dias após a alta	I
Educação em autocuidados e monitorização de congestão sistêmica	I
Programas de acompanhamento frequente multidisciplinar com associação de estratégias para educação contínua, monitorização de sintomas de congestão e intervenção precoce para prevenção de hospitalizações	I
Pacientes com IC e alto risco de readmissão hospitalar devem ser incluídos em programas de cuidados multidisciplinares para reduzir o risco de hospitalização	I
Programas multidisciplinares e clínicas de IC devem dispor de profissional de enfermagem com experiência em IC	I
Serviços de saúde devem garantir a qualidade do processo assistencial e dos cuidados de saúde	I
Uso de indicadores de qualidade derivados de diretrizes clínicas como metas na melhoria da qualidade dos cuidados com IC	I

BB: betabloqueador; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de aldosterona; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; SCA: síndrome coronariana aguda.

Quadro 6.3 – Diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca (IC) aguda: o que não fazer

Estratégias que não trazem benefícios e/ou colocam paciente em risco	
Recomendações	Classe
Uso de cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz) como rotina em pacientes com IC aguda	III
Uso de dobutamina, milrinone ou levosimendana para pacientes sem sinais de baixo débito	III
Uso de medicamentos que causam retenção hidrossalina (anti-inflamatórios e glitazonas) ou que têm efeito cardiodepressor (verapamil, diltiazem, nifedipino, propafenona, tricíclicos e quimioterápicos cardiotoxicos) em portadores de IC, especialmente durante a fase de descompensação	III

Quadro 6.4 – Recomendações para diagnóstico e tratamento da miocardite por doença de Chagas aguda ou reativação: o que fazer

Doença de Chagas	
Recomendações	Classe
Miocardite por doença de Chagas deve ser suspeitada nos seguintes cenários: IC de início recente ou alterações recentes em exames de ECG ou de imagem com ou sem sinais/sintomas de IC em paciente com epidemiologia positiva Sinais de reativação da infecção pelo <i>Trypanosoma cruzi</i> no contexto de transplante de órgãos e/ou uso de imunossuppressores, com ou sem sinais de IC Sinais de reativação da infecção por <i>T. cruzi</i> no contexto de síndrome da imunodeficiência adquirida com ou sem sinais de IC Recém-nascidos de mães portadoras de doença de Chagas	I
Pacientes com suspeita de miocardite por Chagas devem se submeter a exames de sangue com pesquisa direta para <i>T. cruzi</i> , pelo menos duas reações sorológicas para Chagas	I
Pacientes com suspeita de reativação da doença de Chagas devem se submeter a exames de sangue com pesquisa direta para <i>T. cruzi</i> ; biópsias do enxerto e teciduais com pesquisa de amastigotas; reação em cadeia da polimerase no sangue e em biópsias teciduais, se disponível	I
Pacientes com suspeita de miocardite por Chagas agudo ou reativação devem se submeter a exames de ECG, radiografia de tórax e ecocardiograma	I
Pacientes com suspeita de miocardite por Chagas e IC devem receber tratamento para IC orientado pelas diretrizes de IC	I
Pacientes com diagnóstico de miocardite por Chagas aguda ou reativação devem receber tratamento antiparasitário com benznidazol	I
Pacientes com miocardite por Chagas e IC refratária, choque cardiogênico e/ou deterioração hemodinâmica progressiva devem ser avaliados para transplante de coração e/ou SCM	I
Tratamento etiológico da reativação: benznidazol 5 mg/kg/dia durante 60 dias	I
Tratamento etiológico não deve ser recomendado de rotina na cardiopatia chagásica crônica	I

ECG: eletrocardiograma.

Referências

- Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
- Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Gheorghiade M, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail. 2014;2(2):97-112.
- Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. JAMA Cardiol. 2016;1(5):510-8.
- Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston: Little Brown, 1994.
- Hawwa N, Vest AR, Kumar R, Lahoud R, Young JB, Wu Y, et al. Comparison between the Kansas city cardiomyopathy questionnaire and New York Heart Association in assessing functional capacity and clinical outcomes. J Card Fail. 2017;23(4):280-5.
- Butler J, Gheorghiade M, Metra M. Moving away from symptoms-based heart failure treatment: misperceptions and real risks for patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2016;18(4):350-2.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-90.
- Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-360.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2004;25(18):1614-9.
- Tripodskiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. Eur 2016;18(7):744-5.

Diretrizes

12. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41.
13. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P; Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):949-58.
14. Shen L, Ramirez F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverría LE, Gómez EA, et al. Contemporary characteristics and outcomes in chagasic heart failure compared with other nonischemic and ischemic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017;10(11):pii:e004361.
15. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
16. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The prevalence of stages of heart failure in primary care: a population-based study. *J Card Fail*. 2016;22(2):15.
17. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261(6):884-8.
18. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Graziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2004;20(7):697-702.
19. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer MM, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA*. 2005;294(15):1944-56.
20. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. *JACC Heart Fail*. 2018;6(4):273-85.
21. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smolter S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988;77(3):607-12.
22. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7.
23. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish A, Chen A, Krauser D, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948-54.
24. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537-41.
25. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124(25):2865-73.
26. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2006;56(526):327-33.
27. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):439-51.
28. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(8):787-94.
29. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):582-6.
30. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(3):571-9.
31. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976-82.
32. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. 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(5):999-1005.
33. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JC, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1498-506.
34. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):2425-36.
35. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):148-58.
36. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015 Mar 4;350:h910.
37. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433.
38. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013;310(1):66-74.
39. Cleland JG, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):487-94.
40. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):569-77.
41. Ewald B, Ewald D, Thakkestian 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(2):101-13.
42. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
43. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
44. Sahan E, Sahan S, Karamanoglu M, Gul M, Tufekcioglu O. The MOGE(S) classification: A TNM-like classification for cardiomyopathies. *Herz*. 2016;41(6):503-6.

45. Delepaul B, Robin C, Delmas C, Moine T, Blanc A, Fournier P, et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 20ESC guidelines? *ESC Heart Fail.* 2017;4(2):99-104.
46. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85.
47. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail.* 2015;21(6):519-34.
48. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart.* 2007;93(4):476-8.
49. van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman ML, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992;70(3):359-60.
50. Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(2):201-30.
51. Joyce E. Frailty in advanced heart failure. *Heart Fail Clin.* 2016;12(3):363-74.
52. Springer J, Springer JJ, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):492-98.
53. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, Brawner CA, Swank AM, McKelvie RS, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2653-6.
54. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev.* 2013;18(1):79-94.
55. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KI, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation.* 1997;95(12):2660-7.
56. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation.* 2006;113(11):1424-33.
57. Freitas P, Aguiar C, Ferreira A, Tralhão A, Ventosa A, Mendes M. Comparative Analysis of Four Scores to Stratify Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2017;120(3):443-9.
58. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2710-8.
59. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1404-13.
60. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha-Neto E, Issa VS. Chronic Chagas heart disease management: from etiology to cardiomyopathy treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(12):1510-24.
61. Terhoch CB, Moreira HF, Ayub-Ferreira SM, Conceição-Souza GE, Salemi VMC, Chizzola PR, et al. Clinical findings and prognosis of patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Analysis of the influence of Chagas etiology and ventricular function. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(2):e0006207.
62. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-48.
63. Strauss DG, Cardoso S, Lima JA, Rochitte CE, Wu KC. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart.* 2011;97(5):357-61.
64. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355(8):799-808.
65. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(7):699-705.
66. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. 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(6):437-45.
67. Francis CM, Caruana L, Kearney P, Love M, Sutherland GR, Starkey IR, et al. Open access echocardiography in management of heart failure in the community. *BMJ.* 1995;310(6980):634-6.
68. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, Greenberg B, Lowes B, Oh J, et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):1064-71.
69. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate use criteria for echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(9):1126-66.
70. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(1):3-46.
71. Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, Georgiopoulos VV, Giamouzis G, Anarado P, et al. Echocardiography and risk prediction in advanced heart failure: incremental value over clinical markers. *J Card Fail.* 2009;15(7):586-9.
72. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Solomon. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;37(15):1244-51.
73. Andersen OS, Smith OA, Dokainish H, Abudiyab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *JACC.* 2017;69(15):1937-48.
74. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *Eur J Heart failure* 2018;20(1):38-48.
75. Kongbundansuk S, Hundley G. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014;7(8):824-38.
76. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12(4):276-88.
77. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitzer 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(7):794-805.
78. Valle-Munoz A, Estornell-Erill J, Soriano-Navarro CJ, Nadal-Barange M, Martinez-Alzamora N, Pomar-Domingo F, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance identifies

- coronary artery disease as the aetiology of left ventricular dysfunction in acute new-onset congestive heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):968–74.
79. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):166–175.
 80. Choudhary P, Hsu CJ, Grieve S, Smillie C, Singarayer S, Semsarian C, et al. Improving the diagnosis of LV non-compaction with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 15;181:430–6.
 81. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Nov 18;17:97.
 82. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michael HJ. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. *Top Magn Reson Imaging*. 2015;24(1):57–65.
 83. 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(4):416–424.
 84. Atchley AE, Kitzman DW, Whellan DJ, Iskandrian AE, Ellis SJ, Paganelli RA, et al. Myocardial perfusion, function, and dyssynchrony in patients with heart failure: baseline results from the single-photon emission computed tomography imaging ancillary study of the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) Trial. *Am Heart J*. 2009;158(4 Suppl):S53–6.
 85. Soman P, Lahiri A, Mieres JH, Calnon DA, Wolinsky D, Beller GA, et al. Etiology and pathophysiology of new-onset heart failure: evaluation by myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(1):82–91.
 86. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1617–25.
 87. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. 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(20):2002–12.
 88. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, Felix R, Gutierrez C, et al. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun*. 2014;35(8):818–23.
 89. Butler J. The emerging role of multi-detector computed tomography in heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(3):215–26.
 90. Rizzello V, Poldermans D, Biagini E, Schinkel AF, Boersma E, Bocanelli A, et al. Prognosis of patients with ischaemic cardiomyopathy after coronary revascularisation: relation to viability and improvement in left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2009;95(15):1273–7.
 91. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1151–8.
 92. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimple LW, Ragosta M. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation*. 1997;96(3):793–800.
 93. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1848–54.
 94. Kwon DH, Halley CM, Carrigan TP, Zysek V, Popovic ZB, Setser R, et al. Extent of left ventricular scar predicts outcomes in ischemic cardiomyopathy patients with significantly reduced systolic function: a delayed hyperenhancement cardiac magnetic resonance study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):34–44.
 95. Bonow RO, Castelvichio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(10):1121–9.
 96. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman D, et al. Defining the Optimal Prognostic Window for Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):405–11.
 97. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of Peak Exercise Oxygen Consumption for Optimal Timing of Cardiac Transplantation in Ambulatory Patients With Heart Failure. *Circulation*. 1991;83(3):778–86.
 98. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2014;16: 929–41.
 99. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromont N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptides in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824–39.
 100. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713–20.
 101. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54–61.
 102. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1071–8.
 103. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*. 2017;5(4):280–6.
 104. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñañiel J, Galán A, Barallat J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):158–66.
 105. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the management of heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(2):145–5.
 106. Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Smith AL, Bauer DC, Newman AB, et al. Cigarette smoking exposure and heart failure risk in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Am Heart J*. 2012;164(2):236–42.
 107. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1677–82.
 108. Nadruz W, Jr., Claggett B, Gonçalves A, Querejeta-Roca G, Fernandes-Silva MM, Shah AM, et al. Smoking and Cardiac Structure and Function in the Elderly: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):e004950.
 109. Nadruz W, Jr., Gonçalves A, Claggett B, Querejeta Roca G, Shah AM, Cheng S, et al. Influence of cigarette smoking on cardiac biomarkers: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):629–37.
 110. Gonçalves A, Claggett B, Hund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2015;36(15):939–45.

111. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4):367-73.
112. Rohde LE, Beck-da-Silva L. Alcohol and the heart: the good, the bad and the worse in heart failure. *Heart.* 2018 Apr 5. pii: heartjnl-2017-312924.
113. Silvestre OM, Gonçalves A, Roca GQ, Claggett B, Ndumele CE, Lazo M, et al. Liver injury in alcohol drinkers and incidence of heart failure. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. [abstract]. *Circulation.* 2015;132(Suppl 3):A19523-A.
114. Fernandes-Silva MM, Shah AM, Hegde S, Gonçalves A, Claggett B, Cheng S, et al. Race-Related differences in left ventricular structural and functional remodeling in response to increased afterload: the ARIC study. *JACC Heart Fail.* 2017;5(3):157-65.
115. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1997;278(3):212-6.
116. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98.
117. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):384-94.
118. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
119. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-85.
120. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):e116-e135.
121. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2326-31.
122. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2007;93(8):914-21.
123. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J.* 2015;36(24):1536-46.
124. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JFK, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76.
125. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
126. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
127. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
128. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57.
129. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.
130. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN; SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
131. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-90.
132. Bossard M, Binbraik Y, Beygui F, Pitt B, Zannad F, Montalescot G, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction - A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2018;195:60-9.
133. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21.
134. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1995;333(18):1190-5.
135. Bocchi EA, Cruz F, Guimarães G, Pinho Moreira LF, Issa VS, Ayub Ferreira SM, et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. *Circ Heart Fail.* 2008;1(2):115-24.
136. de Souza EN, Rohde LE, Ruschel KB, Mussi CM, Beck-da-Silva L, Biolo A, et al. A nurse-based strategy reduces heart failure morbidity in patients admitted for acute decompensated heart failure in Brazil: the HELEN-II Clinical Trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):1002-8.
137. Cruz FD, Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Chizzola PR, Souza GE, Moreira LF, et al. Effect of a sequential education and monitoring programme on quality-of-life components in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):1009-15.
138. Deek H, Chang S, Newton PJ, Noureddine S, Inglis SC, Arab GA, et al. An evaluation of involving family caregivers in the self-care of heart failure patients on hospital readmission: Randomised controlled trial (the FAMILY study). *Int J Nurs Stud.* 2017;75:101-11.
139. Neubauer BE, Gray JT, Hemann BA. Heart failure optimizing recognition and management in outpatient settings. *Prim Care.* 2018;45:63-79.
140. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-61.
141. Bui AL, Fonarow GC. Home monitoring for heart failure management. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(2):97-104.
142. Vedel I, Khanassov V. Transitional care for patients with congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2015;13(6):562-57.
143. Naylor MD. Transitional care for older adults: a cost-effective model. *LDI Issue Brief.* 2014;9(6):1-4.
144. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(2):332-7.

Diretrizes

145. Son YJ, Lee Y, Song EK. Adherence to a sodium-restricted diet is associated with lower symptom burden and longer cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Clin Nurs*. 2011;20(21-22):3029-38.
146. Parrinello G, Di Pasquale P, Licata G, Torres D, Giammanco M, Fasullo S, et al. 2009. Long-term effects of dietary sodium intake on cytokines and neurohormonal activation in patients with recently compensated congestive heart failure. *J Card Fail*. 2009;15(10):864-73.
147. 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(3):221-30.
148. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM, et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103(1):93-102.
149. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011;342(1):27-37.
150. Lennie TA, Song EK, Wu JR, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ, et al. Threegram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2011;17(4):325-30.
151. De Vecchis R, Baldi C, Cioppa C, Giasi A, Fusco A. Effects of limiting fluid intake on clinical and laboratory outcomes in patients with heart failure. Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz*. 2016;41(1):63-75.
152. Albert NM, Nutter B, Forney J, Slifcak E, Tang WH. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *J Card Fail*. 2013;19(1):1-9.
153. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Willenheimer R. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(5):316-22.
154. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(4):393-400.
155. Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Petersen SE, Robinson M, Robson MD, et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):718-26.
156. Ristow B, Rabkin J, Haeusslein E. Improvement in dilated cardiomyopathy after bariatric surgery. *J Card Fail*. 2008;14(3):198-202.
157. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
158. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349(9058):1050-3.
159. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol*. 2006;98(7):944-8.
160. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. 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(9645):1223-30.
161. Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrouy Y, Essali A, et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD008684.
162. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from QSYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):641-9.
163. Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van der Veer E, Belonje AM, Szymanski MK, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(6):619-25.
164. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, Vest M, Fiutem JJ, Piña IL. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):84-90.
165. Schrotten NF, Ruifrok WP, Kleijn L, Dokter MM, Silljé HH, Lambers Heerspink HJ, et al. Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial). *Am Heart J*. 2013;166(2):357-64.e2.
166. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol*. 2016;39(1):56-61.
167. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk for hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J*. 2017;38(5):326-3.
168. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2016;36(2):202-6.
169. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-25.
170. Ferraz AS, Bocchi EA, Guimarães GV, Meneghelo RS, Moreira DAR, Umeda II, et al. Effects of aerobic exercise training on autonomic balance, brain natriuretic peptide, and quality of life evaluation in dilated cardiomyopathy patients. a prospective randomized controlled study. *Circulation*. 2003;108(Suppl IV):739.
171. Cornelis J, Beckers P, Taeymans J, Vrints C, Vissers D. Comparing exercise training modalities in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:867-76.
172. Ferraz AS, Boochi EA. Efeitos do treinamento físico na morbidade e mortalidade em pacientes com IC: como implementar sua aplicação na prática clínica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2008;18(1):23-36.
173. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effect on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99(9):1173-82.
174. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure. *BMJ*. 2004;328(7433):189.
175. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.
176. Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, Schulte PJ, Fleg JL, Cooper LS, et al. Psychosocial factors, exercise adherence, and outcomes in heart failure patients: insights from heart failure: a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION). *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1044-51.
177. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 27;(4):CD00333.
178. Oliveira MF, Santos RC, Artz SA, Mendez VMF, Lobo DML, Correia EB, et al. Safety and efficacy of aerobic exercise training associated to non-invasive ventilation in patients with acute heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5):467-75.
179. Tucker WJ, Nelson MD, Beaudry RJ, Halle M, Sarma S, Kitzman DW, et al. Impact of exercise training on peak oxygen uptake and its determinants in heart failure with preserved ejection fraction. *Card Fail Rev*. 2016;2(2):95-101.
180. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen H-D, Duvinage A, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(2):582-93.

181. Edelmann F, Gelbrich G, Düggen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-91.
182. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effect of exercise on diastolic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):229-42.
183. Ferraz AS, Bocchi EA, Guimarães GV, Meneghelo RS, Umeda II, Sousa JE. Low intensity is better than high intensity exercise training in chronic heart failure patients concerning pulmonary ventilation, brain natriuretic peptide, and quality of life evaluation: A prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(Suppl A):182A.
184. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2017;135(9):839-49.
185. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal HM, Lough F, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(2):e000163.
186. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Viegari PR, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J*. 2009;158(5):768.e1-7.
187. Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, Lygren I, Aadland E, Sauar J, et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2006;12(5):402-12.
188. Rørth R, Wong C, Kragholm K, Fosbøl EL, Mogensen UM, Lamberts M, et al. Return to the Workforce After First Hospitalization for Heart Failure Clinical Perspective. *Circulation* 2016;134(14):999-100.
189. Jaarsma T. Sexual function of patients with heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2017;4(1):3-7.
190. Baumhakel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):289-98.
191. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, et al. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(8):1058-72.
192. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation*. 2002;106(9):1097-103.
193. Behling A, Rohde LE, Colombo FC, Goldraich LA, Stein R, Clausell N. Effects of 5'-phosphodiesterase four-week long inhibition with sildenafil in patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Card Fail*. 2008;14(3):189-97.
194. Sedlak T, Merz NB, Shufelt C, Gregory KD, Hamilton MA. Contraception in patients with heart failure. *Circulation* 2012;126(11):1396-1400.
195. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-10.
196. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
197. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN; SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
198. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet*. 1997;349(9064):1493-7.
199. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7.
200. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-906.
201. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. 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(9386):772-6.
202. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2008;14(3):181-8.
203. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
204. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
205. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
206. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8.
207. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al; COMET investigators. 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(9377):7-13.
208. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al; SENIORS Investigators. 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(3):215-25.
209. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondésert B, et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017;5(2):99-106.
210. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. 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(10):709-17.
211. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
212. Krum H, Shi H, Pitt B, McMurray J, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):711-8.
213. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
214. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):663-70.

215. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):1029-41.
216. Messerli FH, Nussberger J. Vasoepitidase inhibition and angio-oedema. *Lancet*. 2000;356(9320):608-9.
217. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, Pal P, Valentin MA, Hinder M, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(5):878-90.
218. Oliva F, Sormani P, Contri R, Campana C, Carubelli V, Cirò A, et al. Heart rate as a prognostic marker and therapeutic target in acute and chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2018 Feb 15;253:97-104.
219. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
220. Anantha Narayanan M, Reddy YN, Baskaran J, Deshmukh A, Benditt DG, Raveendran G. Ivabradine in the treatment of systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol*. 2017;9(2):182-90.
221. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Lainscak M, et al; SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):182-8.
222. Böhm M, Lloyd SM, Ford I, Borer JS, Ewen S, Laufs U, et al. Non-adherence to ivabradine and placebo and outcomes in chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):672-83.
223. Cleland JG, Robertson M, Ford I, Mareev Y, Borer J, Komajda M, et al. Effect of ivabradine on mortality in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction not receiving a β -blocker: an analysis from SHIFT Investigators. *Eur Heart J*. 2017;38 (Suppl 1):A246.
224. Bocchi EA, Rassi S, Guimarães GV, Argentina, Chile, and Brazil SHIFT Investigators. Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial. *ESC Heart Fail*. 2018;5(3):249-56.
225. Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K, Böhm M, Borer JS, Moyne A, et al; SHIFT Investigators. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1182-9.
226. Turley SL, Francis KE, Lowe DK, Cahoon WD Jr. Emerging role of ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(6):348-52.
227. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VV, Dukkupati SR. The clinical use of ivabradine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1777-84.
228. Bocchi EA, Böhm M, Borer JS, Ford I, Komajda M, Swedberg K, et al; SHIFT investigators. Effect of combining ivabradine and beta-blockers: focus on the use of carvedilol in the shift population. *Cardiology*. 2015;131(4):218-24.
229. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33.
230. Packer M. Does digitalis work in chronic heart failure? The end of a 200-year-old controversy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1989;2(6):743-6.
231. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 28;(4):CD002901.
232. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193924.
233. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-74.
234. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.
235. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):375-82.
236. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;97(12):1759-64.
237. Dormans TP, Gerlag PG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17(12):1867-74.
238. Cohn JN, Archibald DC, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure (results of a Veterans Administration Cooperative Study). *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52.
239. Pierpont GL, Cohn JN, Francis JA. Combined oral hydralazine-nitrate therapy in left ventricular failure (hemodynamic equivalency to sodium nitroprusside). *Chest*. 1978;73(1):8-13.
240. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the Vasodilator-Heart Failure trials. *Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group*. *J Card Fail*. 1999;5(3):178-87.
241. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57.
242. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of isosorbide dinitrate and hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103(8):1113-9.
243. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10(3):407-18.
244. Zakeri R, Cowie MR. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart*. 2018;104(5):377-384.
245. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005.
246. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
247. 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(19):2338-45.
248. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.
249. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, MacDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects in outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104(5):407-15.
250. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq$ 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):207-9.
251. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42.

252. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67.
253. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, Irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008;94(5):573-80.
254. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(1):83-91.
255. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):120-8.
256. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):659-67.
257. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WC, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(7):584-92.
258. D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A, Butler J, Senni M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1231-9.
259. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction - A multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90.
260. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
261. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
262. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
263. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
264. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-5.
265. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1694-701.
266. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-da-Silva L, Rohde LE. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail*. 2011;17(10):860-6.
267. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2366-73.
268. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72.
269. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1190-8.
270. Cunningham C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, et al. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2015;101(18):1456-62.
271. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.
272. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2420-9.
273. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2012;14(10):1490-7.
274. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, et al; RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):566-70.
275. 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(7):1088-94.
276. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation. The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):500-7.
277. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1199-205.
278. Tayal B, Gorcsan J 3rd, Delgado-Montero A, Goda A, Ryo K, Saba S, et al. Comparative long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy in right ventricular paced patients versus native wide left bundle branch block patients. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):511-8.
279. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Mo Y, Aaronson M, et al. Long-term outcome after CRT in the presence of mechanical dyssynchrony seen with chronic RV pacing or intrinsic LBBB. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt A):1091-9.
280. Narang R, Cleland JG, Erhardt I, Ball SC, Coats AJ, Cowley AJ, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J*. 1996;17(9):1390-403.
281. Adamson PB, Gilbert EM. Reducing the risk of sudden death in heart failure with beta-blockers. *J Card Fail*. 2006;12(9):174-46.
282. Arshad A, Mandava A, Kamat G, Musat D. Sudden cardiac death: the role of medical therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(6):420-38.
283. Shen L, Jhund OS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining risk of sudden cardiac death in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377(1):41-51.

Diretrizes

284. Buxton AE. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction $<$ or $=$ 30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation*. 2005;111(19):2537-49.
285. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1576-83.
286. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. *Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8.
287. Moss AJ, Zareba W, Hall JW, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Trial II investigator (MADIT II). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
288. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators (SCDHeFT). Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
289. Nisam S, Breithardt G. Lessons learned from neutral ICD trials. *Europace*. 2006;8(6):393-97.
290. Kadish A, Dwyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2151-8.
291. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo L, Videbaek L, Korup E, et al. DANISH investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-30.
292. Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, Inoue LY, Mark DB, Lee KL, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):685-8.
293. Stavrakis S, Asad Z, Reynolds D. Implantable cardioverter- defibrillators for primary prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(6):659-65.
294. Shun-Shin MJ, Zheng LS, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in 11 trials. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1738-46.
295. Barakat AF, Saad M, Elgendy AM, Mentias A, Abuzaid A, Mahmoud AN, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;6:e016352.
296. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, Buffon A, Ciccone MM, Parati G, et al. Implantable cardioverter- defibrillators for primary prevention in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167(2):103-11.
297. Pimentel M, Zimmerman A, Chemello D, Giarretta V, Andrade M, Silvella D, et al. Predictors of serious arrhythmic events in patients with nonischemic heart failure. *J Interv Card Electrophysiol*. 2017;48(2):131-9.
298. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
299. Swdberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1303-8.
300. Calvo N, Bisbal F, Guieu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4093-7.
301. Van Gelder IC, Wyse DG, Chamdler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, et al. RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006;8(11):935-942.
302. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JC, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363-73.
303. Mareev Y, Cleland JG. Should beta-blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clin Ther*. 2015;37(10):2215-24.
304. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
305. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667-77.
306. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2574-9.
307. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ 3rd, Casey TP, Luckett CR, Henry WL. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol*. 1987;60(7):572-5.
308. Ganesan AN, Nandal S, Lüker J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2015;24(3):270-80.
309. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-27.
310. Lip GY, Nieuwlaar 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 in atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
311. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar 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. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
312. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
313. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. Executive Summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(6):501-8.
314. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1192-200.
315. Savarese G, Giugliano RP, Rosano GM, McMurray J, Magnani G, Filippatos G, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):870-80.
316. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14.

317. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):865-9.
318. Penela D, Van Huls Van Taxis C, Aguinala L, Fernández-Armenta J, Mont L, Castel MA, et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1195-202.
319. Nikolaidou T, Johnson MJ, Ghosh JM, Marincowitz C, Shah S, Lammiman MJ, et al. Post-mortem ICD interrogation in mode of death classification. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(4):573-83.
320. Adabag S, Smith LG, Anand IS, Berger AK, Luepker RV. Sudden cardiac death in heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2012;18(10):749-54.
321. Adabag S, Patton KK, Buxton AE, Rector TS, Ensrud KE, Vakil K, et al. Association of implantable cardioverter defibrillators with survival in patients with and without improved ejection fraction: secondary analysis of the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):767-774.
322. Le HH, El-Khatib C, Mombled M, Guitarian F, Al-Gobari M, Fall M, et al. Impact of aldosterone antagonists on sudden cardiac death prevention in heart failure and post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(2):e0145958.
323. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295(2):165-71.
324. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med*. 2016;375(2):111-21.
325. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399-410.
326. Lima EG, Carvalho FP, Linhares Filho JP, Pitta FG, Serrano CV Jr. Ischemic left ventricle systolic dysfunction: an evidence-based approach in diagnostic tools and therapeutics. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017;63(9):793-800.
327. Trevisan L, Cautela J, Resseguier N, Laine M, Arques S, Pinto J, et al. Prevalence and characteristics of coronary artery disease in heart failure with preserved and mid-range ejection fractions: A systematic angiography approach. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(2):109-118.
328. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
329. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.
330. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, et al; STICH Trial Investigators. Ten-Year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016;134(18):1314-1324.
331. Mielniczuk LM, Toth GG, Xie JX, Bruyne BD, Shaw LJ, Beanlands RS. Can functional testing for ischemia and viability guide revascularization? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):354-64.
332. Williams MC, Hunter A, Shah AS, Assi V, Lewis S, Smith J, et al; SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1759-68.
333. Kidambi A, Sourbron S, Maredia N, Motwani M, Brown JM, Nixon J, et al. Factors associated with false-negative cardiovascular magnetic resonance perfusion studies: a clinical evaluation of magnetic resonance imaging in coronary artery disease (CE-MARC) substudy. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(3):566-73.
334. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97(3):282-9.
335. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease: long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91(9):2325-34.
336. VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation*. 1992;86(1):121-30.
337. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med*. 1984;311(21):1333-9.
338. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-20.
339. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; and Council on Quality and Outcomes Research. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-78.
340. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287(8):1003-10.
341. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
342. Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. *Heart*. 2011;97(16):1304-11.
343. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-248. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2275-9.
344. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
345. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels--updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(4):613-22.
346. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.

347. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435-43.
348. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. 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(15):1107-14.
349. 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(15):1967-75. Erratum in: *JAMA*. 2002;288(23):2976.
350. Dorszewski A, Göhmann 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(2):91-6.
351. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton C. 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(6485):1861-5.
352. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):76-83.
353. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Thomas S, Holwerda NJ, Cohn JN. Effect of baseline and changes in systolic blood pressure over time on the effectiveness of valsartan in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):34-42.
354. Debonnaire P, Al Amri I, Leong DP, Joyce E, Katsanos S, Kamperidis V, et al. Leaflet remodelling in functional mitral valve regurgitation: characteristics, determinants, and relation to regurgitation severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):290-9.
355. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, Reggiani L, Zanasi V, Leuzzi C, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(4):382-8.
356. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):381-7.
357. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(22):2191-201.
358. Seneviratne B, Moore GA, West PD. Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. *Br Heart J*. 1994;72(1):63-8.
359. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J*. 2000;139(4):596-608.
360. Madaric J, Vanderheyden M, Van Laethem C, Verhamme K, Feys A, Goethals M, et al. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2134-41.
361. Wang L, Li B, Liu C, Rong T, Yu Y, Gu C. Short- and medium-term effects of combined mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting alone for patients with moderate ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(6):1578-86.
362. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, et al; EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):317-28.
363. Vemulapalli S, Lippmann SJ, Krucoff M, Hernandez AF, Curtis LH, Foster E, et al. Cardiovascular events and hospital resource utilization pre- and post-transcatheter mitral valve repair in high-surgical risk patients. *Am Heart J*. 2017 Jul;189:146-57.
364. Adamo M, Barbanti M, Curello S, Fiorina C, Chiari E, Chizzola G, et al. Effectiveness of MitraClip therapy in patients with refractory heart failure. *J Interv Cardiol*. 2015;28(1):61-8.
365. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized postapproval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1052-61.
366. Geis NA, Puls M, Lubos E, Zuern CS, Franke J, Schueler R, et al. Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):598-608.
367. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61(1):123-30.
368. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2111-5.
369. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
370. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(1):1597-607.
371. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
372. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al; CoreValve US Clinical Investigators. 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2565-74.
373. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37(34):2645-57.
374. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the TOPAS-TAVI registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(12):1297-308.
375. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*. 1997;3(4):249-54. Erratum in: *J Card Fail*. 1998;4(4):367.
376. Emberson JR, Ng LL, Armitage J, Bowman L, Parish S, Collins R; Heart Protection Study Collaborative Group. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF Heart Protection Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):311-9.
377. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devreux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1769-81.
378. Fröhlich H, Raman N, Schellberg D, Goode KM, Kazmi S, et al. Statins attenuate but do not eliminate the reverse epidemiology of total serum cholesterol in patients with non-ischemic chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017 Jul 1;238:97-104.

379. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61.
380. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-9.
381. Rossi A, Inciardi RM, Rossi A, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, et al. Prognostic effects of rosuvastatin in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: a sub-analysis of GISSI-HF trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017 Jun;44:16-23.
382. Bakakos A, Oikonomou E, Vogiatzi G, Siasos G, Tsalamandris S, Antonopoulos A, et al. Statins and left ventricular function. *Curr Pharm Des*. 2017 Sep 26. [Epub ahead of print].
383. Bayes-Genis A, Núñez J, Zannad F, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JG, et al. The PCSK9-LDL Receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSTAT-CHF Subanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(17):2128-36.
384. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al; CHARM Investigators. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;116(6):627-36.
385. Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J*. 2010;159(1):75-80.
386. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;294(3):334-41.
387. Simão AF, Prêcoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JF, Oliveira GM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6 Suppl 2):1-63.
388. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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. *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
389. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers. Update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):261-3.
390. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther*. 2009;121(3):227-52.
391. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology. Update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):253-9.
392. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
393. Sharma A, Ezekowitz JA. Diabetes, impaired fasting glucose, and heart failure: it's not all about the sugar. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1153-6.
394. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84.
395. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):612-6.
396. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff Jr DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703.
397. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
398. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
399. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al; ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-28.
400. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsy JD, Bhagra S, Jhund OS, et al. 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(6):1213-8.
401. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001204.
402. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Bianco HT, Chacra AP, Bertoluci MC et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Suppl 1):1-31.
403. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitao CB, Gross JL. Correction: the association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1002091.
404. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*. 2010;31(7):824-31.
405. 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(2):115-28.
406. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
407. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
408. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76.
409. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 May 21;14:57.
410. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. On the behalf of the EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34.

Diretrizes

411. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
412. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010;122(4):385-93.
413. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
414. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-69.
415. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J*. 2014;35(7):416-8.
416. Figueiredo EL, Leão FV, Oliveira LV, Moreira MC, Figueiredo AF. Microalbuminuria in nondiabetic and nonhypertensive systolic heart failure patients. *Congest Heart Fail*. 2008;14(5):653-8.
417. van de Wal RM, Asselbergs FW, Plokker HW, Smilde TD, Lok D, van Veldhuisen DJ, et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2005;11(8):602-6.
418. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371(1):58-66.
419. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1437-44.
420. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):41-8.
421. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1987-96.
422. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1438-44.
423. Zannad F, Kessler M, Leheret P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscipril and implications for future studies. *Kidney Int*. 2006;70(7):1318-24.
424. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Ikeda N, Shoda J, Takenaka T, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):501-6.
425. Hussain S, Dreyfus DE, Marcus RJ, Biederman RW, McGill RL. Is spironolactone safe for dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(11):2364-8.
426. Ferreira SR, Moises VA, Tavares A, Pacheco-Silva A. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation*. 2002;74(11):1580-7.
427. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
428. Ayalasomayajula SP, Langenickel TH, Jordaan P, Zhou W, Chandra P, Albrecht D, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(9):1065-73.
429. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(12):1290-5.
430. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):684-90.
431. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med*. 2011 Oct;105 Suppl 1:S44-9.
432. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-33.
433. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68.
434. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3439-42.
435. Schwarz ER, Rastogi S, Kapur V, Sulemanjee N, Rodriguez JJ. Erectile dysfunction in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1111-9.
436. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-58.
437. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Westheim AS. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*. 2011;17(5):420-5.
438. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-10.
439. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
440. Naughton MT, Kee K. Sleep apnoea in heart failure: to treat or not to treat? *Respirology*. 2017;22(2):217-29.
441. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meehan T, Weatherall M, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest*. 2005;128(4):2116-22.
442. Lyons OD, Bradley TD. Heart failure and sleep apnea. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):898-908.
443. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-105.
444. Bittencourt HS, Reis HF, Lima MS, Gomes M Neto. Non-Invasive Ventilation in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(2):161-8.
445. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
446. Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, Ld H, Saad M, Elgendy IY, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):693-9.
447. Lenneman CG, Kimmick GG, Sawyer DB. Epidemiology of cardio-oncology. In: Kimmick GG, Lenihan DJ, Sawyer DB, Mayer EL, Hershan DL. Cardio-oncology: the clinical overlap of cancer and heart disease. Switzerland: Springer; 2017. p. 1-14.
448. Ewer MS, von Hoff DD, Benjamin RS. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Clin*. 2011;7(3):363-72.

449. Banke A, Schou M, Videbæk L, Møller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):260-6.
450. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ET. Cardiovascular complications of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2536-51. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(5):587.
451. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-98.
452. Cosper PF, Leinwand LA. Cancer causes cardiac atrophy and autophagy in a sexually dimorphic manner. *Cancer Res*. 2011;71(5):1710-20.
453. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80.
454. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley Junior MR, Cruz FdD, Gonçalves Brandão SM, Carvalho Rigaud VO, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-90.
455. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):9-42.
456. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3429-36.
457. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2876-84.
458. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):77-84.
459. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493-8.
460. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39.
461. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;35(8):893-911.
462. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
463. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MdL P, Galas FR, et al; Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC); Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. [Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
464. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;17;48(8):1527-37.
465. Gathright EC, Goldstein CM, Josephson RA, Hughes JW. Depression increases the risk of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2017 Mar;94:82-9.
466. Newhouse A, Jiang W. Heart failure and depression. *Heart Fail Clin*. 2014;10(2):295-304.
467. Tu RH, Zeng ZY, Zhong GQ, Wu WF, Lu YJ, Bo ZD, et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(7):749-57.
468. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Rubin EH. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1773-82.
469. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SC, Cuffe MS, Callwood DD, et al; SADHART-CHF Investigators. 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(9):692-9.
470. Angermann CE, Gelbrich C, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, et al; MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2683-93.
471. Rajeswaran T, Plymen CM, Doherty AM. The effect of antidepressant medications in the management of heart failure on outcomes: mortality, cardiovascular function and depression – a systematic review. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(3):164-9.
472. Gonçalves JG, Dias Silva VJ, Calzada Borges MC, Prata A, Correia D. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. *Int J Cardiol*. 2010;143(3):235-42.
473. Bestetti RB, Daniel RA. The treatment of chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy in the contemporary era. *International Cardiovascular Forum Journal*. 2016;7:19-25.
474. Bezerra CG, Adam EL, Baptista ML, Ciambelli GS, Kopel L, Bernoche C, et al. Aortic counterpulsation therapy in patients with advanced heart failure: analysis of the TBRIDGE registry. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(1):26-32.
475. Petti MA, Viotti R, Armenti A, Bertocchi G, Lococco B, Alvarez MG, et al. [Predictors of heart failure in chronic chagasic cardiomyopathy with asymptomatic left ventricular dysfunction]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(2):1116-22.
476. Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol*. 2008;128(1):22-9.
477. Barbosa AP, Cardinali-Neto A, Otaviano AP, Rocha BF, Bestetti RB. Comparison of outcome between Chagas cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(6):517-25.
478. Vilas Boas LG, Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A, Nogueira PR. Outcome of Chagas cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):486-90.
479. Bestetti RB, Otaviano AP, Fantini JP, Cardinali-Neto A, Nakazone MA, Nogueira PR. Prognosis of patients with chronic systolic heart failure: Chagas disease versus systemic arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2990-1.
480. Bertolino ND, Villafanha DF, Cardinali-Neto A, Cordeiro JA, Arcanjo MA, Theodoropoulos TA, et al. Prognostic impact of Chagas disease in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(4):449-53.

481. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007;153(4):544.e1-8.
482. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi-Jr A, Rosas F, et al; BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1295-306.
483. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, Souza L, Costa HS, Alencar MC, et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(8):866-73.
484. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A, Rocha BF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA. Effects of B-Blockers on outcome of patients with Chagas cardiomyopathy with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;151(2):205-8.
485. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, et al. B-Blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy. A subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):82-8.
486. Ramires FJ, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, Martins DG, Bilate A, et al. Aldosterone antagonism in na inflammatory state: evidence for myocardial protection. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006;7(3):162-7.
487. Ferrari SJ, Bestetti RB, Cardinali-Neto A, Bortoluzzi TB. Digoxin serum levels in patients with Chagas cardiomyopathy and heart failure. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(4):496-9.
488. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Souza GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart*. 2015;10(3):151-7.
489. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. *Plos Negl Trop Dis*. 2013;7(4):e2176.
490. Cardinali-Neto A, Lorga-Filho A, Silva EF, Lima RP, Palmegiani E, Bestetti RB. Clinical predictors of inducible sustained ventricular tachycardia during Electrophysiologic study in patients with chronic Chagas heart disease. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2015 Oct 19;9:85-8.
491. Silva RT, Martinelli-Filho M, Lima CE, Martins DG, Nishioka AS, Pedrosa AA, et al. Functional behavior of patients with conventional pacemakers undergoing cardiac resynchronization. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):138-43.
492. Araujo EF, Chamián EG, Peroni AP, Pereira WL, Gandra SM, Rivetti LA. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(1):31-6.
493. Cardinali-Neto A, Nakazone MA, Grassi LV, Tavares BG, Bestetti RB. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden cardiac death in patients with severe Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2011;150(1):94-5.
494. Pereira FT, Rocha EA, Monteiro MP, Neto AC, Daher E, Sobrinho CR, et al. Long-term follow-up of patients with chronic Chagas disease and implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(6):751-6.
495. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The paradox of survival results after heart transplantation caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(6):1833-8.
496. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas heart transplant recipients. *Transplantation*. 2007;84(3):441-2.
497. Avila WS, Rossi EG, Ramires JA, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol*. 2003;26(3):135-42.
498. Mogos MF, Piano MR, McFarlin BL, Salemi JL, Liese KL, Briller JE. Heart failure in pregnant woman: a concern across the pregnancy continuum. *Circ Heart Fail*. 2018;11(1):e004005.
499. Vettori DV, Rohde LE, Clausell N. Asymptomatic left ventricular dysfunction in puerperal women: an echocardiographic-based study. *Int J Cardiol*. 2011;149(3):353-7.
500. Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;133(14):1397-409.
501. Habli M, O'Brien T, Nowack E, Khoury S, Barton JR, Sibai B. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(4):415.e1-5.
502. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. 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(24):3147-97.
503. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010;121(13):1465-73.
504. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38(35):2671-9.
505. Finsterer J, Stöllberger C, Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(4):224-37.
506. Chebrolu LH, Mehta AM, Nanda NC. Noncompaction cardiomyopathy: The role of advanced multimodality imaging techniques in diagnosis and assessment. *Echocardiography*. 2017;34(2):279-89.
507. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(1):26-31.
508. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579-646.
509. Stähli BE, Gebhard C, Biaggi P, Klaassen S, Valsangiacomo Buechel E, Attenhofer Jost CH, et al. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2477-81.
510. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation*. 1990;82(2):507-13.
511. Hotta VT, Tendolo SC, Rodrigues AC, Fernandes F, Nastari L, Mady C. Limitations in the diagnosis of noncompaction cardiomyopathy by echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(5):483-8.
512. Wan J, Zhao S, Cheng H, Lu M, Jiang S, Yin G, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Feb 20;15:20.
513. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012;164(1): 66-71.e1.
514. edfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, et al. Mortality in Takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction -A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 15;185:282-9.
515. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):8-27.

516. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation*. 2017;135(24):2426-41.
517. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):408-17.
518. Brunetti ND, Santoro F, De Gennaro L, Correale M, Gaglione A, Di Biase M, et al. Combined therapy with beta-blockers and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers and recurrence of Takotsubo (stress) cardiomyopathy: a meta-regression study. *Int J Cardiol*. 2017 Mar 1;230:281-3.
519. De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Greco C, Pietropaoli P. Use of levosimendan for cardiogenic shock in a patient with the apical ballooning syndrome. *Ann Intern Med*. 2008;149(5):365-7.
520. Kurisu S, Kihara Y. Clinical management of Takotsubocardiomyopathy. *Circ J*. 2014;78(7):1559-66.
521. Ayub-Ferreira SM, Souza JD, Almeida DR, Biselli B, Avila MS, Colafranceschi AS, et al. Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(2 Suppl 2):1-33.
522. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4(6):464-72.
523. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1597-605.
524. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1615-23.
525. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, Vazquez R, Delgado-Jimenez J, Alvarez-Garcia J, et al; MUSIC and REDINSCOR I research groups. Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017 Aug 1;240:265-70.
526. Lam CS, Solomon SD. Fussing over the middle child: heart failure with mid-range ejection fraction. *Circulation*. 2017;135(14):1279-80.
527. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1258-69.
528. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-62.
529. Hogg K, McMurray J. The treatment of heart failure with preserved ejection fraction ("diastolic heart failure"). *Heart Fail Rev*. 2006;11(2):141-6.
530. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018 Feb 12. [Epub ahead of print].
531. Koh AS, Tay WT, Teng TH, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1624-34.
532. Tromp J, Voors AA, Lam CS. Heart failure with mid-range ejection fraction: causes and consequences. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):660-2.
533. Wilcox JE, Mann DL. Beta-blockers for the treatment of heart failure with a mid-range ejection fraction: déjà-vu all over again? *Eur Heart J*. 2018;39(1):36-8.
534. Cleland JG, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJ, et al; Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(1):26-35.
535. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CS, Ponikowski P, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1569-73.
536. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(2):91-6.
537. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacs P, et al; Advanced Heart Failure Study Group of the HFA of the ESC. 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(5):433-43.
538. Allen LA, Matlock DD, Shetterly SM, Xu S, Levy WC, Portalupi LB, et al. Use of risk models to predict death in the next year among individual ambulatory patients with heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):435-41.
539. Canadian Cardiovascular Society. Managing the symptoms of advancing heart failure. [Cited in 2018 Feb 13]. Available from: <http://www.ccs.ca/eguidelines/Content/Topics/HeartFailure/8%20Community%20Management%20of%20Heart%20Failure.htm>.
540. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, Heidenreich PA, Jaenicke C, Stough WG, et al; Quality of Care Committee, Heart Failure Society of America. End-of-life care in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2014;20(2):121-34.
541. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução 1.805/2006 de 09/11/2006. Fase terminal de enfermidades graves e incuráveis é permitido ao médico limitar ou suspender procedimentos e tratamentos que prolonguem a vida do doente, respeitando assistência integral do paciente. *Diário Oficial da União*, de 28/11/2006, seção I, pág. 169.
542. Esporcatte R, Rangel FO, Mourilhe-Rocha R. *Cardiologia Intensiva: bases práticas: finitude da vida: eutanásia e distanásia*. Rio de Janeiro: Ed. Revinter; 2005. p.337-46.
543. Koop CE. Decisions at the end of life: have we come of age? *BMC Medicine*. 2010;8:57.
544. Bomtempo TV. O direito de morrer com dignidade. [Citado em 2018 fev 15]. Disponível em: http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=10386. Acesso em 15/02/2018.
545. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil. *Circulation*. 2016;133:422-433.
546. Stevens B, Verdian L, Pezzulo L, Tomlinson J, Lui V. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Value in Health*. 2016;19:A648.
547. Kaufman R, Azevedo MM, Xavier RM, Gelle M, Chaves R, Castier M. Evolution of heart failure-related hospital admissions and mortality-rates. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(4):276-81.
548. Torosoff M, Sader C, Philbin E. Congestive heart failure. In: Weintraub W. (editor). *Cardiovascular healthcare economics*. New Jersey: Humana Press; 2009. p. 529-84.
549. Meijert M, Lindgren P, Schill O, Edner M, Persson H, Kahan T. Long term health care consumption and cost expenditure in systolic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):260-5.
550. Weintraub SW, Cole J, Tooley JF. Cost and cost-effectiveness studies in heart failure research. *Am Heart J*. 2002;143(4):565-76.
551. Rohde LE, Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(6):338-54.
552. Lee D, Wilson K, Akehurst R, Cowie MR, Zannad F, Krum H, et al; Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) Study. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *Heart*. 2014;100(21):1681-7.

553. Ademi Z, Pasupathi K, Krum H, Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(3):209-16.
554. McKenna C, Walker S, Lorgelly P, Fenwick E, Burch J, Suekarran S, et al. Cost-effectiveness of aldosterone antagonists for the treatment of post-myocardial infarction heart failure. *Value Health*. 2012;15(3):420-8.
555. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the UK National Health Service perspective. *Heart*. 2014;100(13):1031-6.
556. Kourlaba G, Parisis J, Karavidas A, Beletsi A, Milonas C, Branscombe N, et al. Economic evaluation of ivabradine in the treatment of chronic heart failure in Greece. *BMC Health Serv Res*. 2014 Dec 11;14:631-40.
557. Ramos IC, Versteegh MM, de Boer RA, Koenders JM, Linssen GC, Meeder JG, et al. Cost Effectiveness of the Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Sacubitril/Valsartan for Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in the Netherlands: A Country Adaptation Analysis Under the Former and Current Dutch Pharmacoeconomic Guidelines. *Value Health*. 2017;20(10):1260-9.
558. van der Pol S, Degener F, Postma MJ, Vemer P. An Economic Evaluation of Sacubitril/Valsartan for Heart Failure Patients in the Netherlands. *Value Health*. 2017;20(3):388-96.
559. Sandhu AT, Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD, Heidenreich PA. Cost-effectiveness of sacubitril-valsartan in patients who have heart failure with reduced ejection fraction. *Ann Intern Med*. 2017;166(8):607-8.
560. McMurray JJ, Trueman D, Hancock E, Cowie MR, Briggs A, Taylor M, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*. 2018;104(12):1006-13.
561. Mejía A, Richardson G, Pattenden J, Cockayne S, Lewin R. Cost-effectiveness of a nurse facilitated, cognitive behavioural self-management programme compared with usual care using a CBT manual alone for patients with heart failure: secondary analysis of data from the SEMAPHOR trial. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(9):1214-20.
562. Maru S, Byrnes J, Carrington MJ, Chan YK, Thompson DR, Stewart S, et al; WHICH? Trial Investigators. Cost-effectiveness of home versus clinic-based management of chronic heart failure: extended follow-up of a pragmatic, multicentre randomized trial cohort — The WHICH? study (Which Heart Failure Intervention Is Most Cost-Effective and Consumer Friendly in Reducing Hospital Care). *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:368-75.
563. Bocchi EA, da Cruz FD, Brandão SM, Issa V, Ayub-Ferreira SM, la Rocca HB, et al. Cost-effectiveness benefits of a disease management program: the REMADHE Trial Results. *J Card Fail*. 2018 Apr 30. pii: S1071-9164(18)30168-4.
564. Dang W, Yi A, Jhamnani S, Wang SY. Cost-effectiveness of multidisciplinary management program and exercise training program in heart failure. *Am J Cardiol*. 2017;120(8):1338-43.
565. Kühr EM, Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of supervised exercise therapy in heart failure patients. *Value Health* 2011;4(5 Suppl 1): S100-7.
566. Boyne JJ, Van Asselt AD, Gorgels AP, Steuten LM, De Weerd G, Kragten J, et al. Cost-effectiveness analysis of telemonitoring versus usual care in patients with heart failure: The TEHAF-study. *J Telemed Telecare*. 2013;19(5):242-8.
567. Cano Martín JA, Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M. Economic impact assessment from the use of a mobile app for the self-management of heart diseases by patients with heart failure in a Spanish region. *J Med Syst*. 2014;38(9):96.
568. Neumann A, Mostardt S, Biermann J, Gelbrich G, Goehler A, Geisler BP, et al. Cost-effectiveness and cost-utility of a structured collaborative disease management in the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(4):304-9.
569. Hutchinson J, Scott DA, Clegg AJ, Loveman E, Royle P, Bryant J, et al. Cost-effectiveness of left ventricular-assist devices in end-stage heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(2):175-85.
570. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
571. Gheorghiade M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin*. 2013;9(3):285-90, v-vi.
572. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17.
573. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Internações por insuficiência cardíaca. Brasília; 2017.
574. Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, Klaskala W, Mills RM, Hernandez AF, et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J*. 2010;160(5):885-92.
575. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, et al. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol*. 2010;144(2):175-9.
576. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):87-90.
577. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):544-58.
578. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med*. 1992;21(6):669-74.
579. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow GC. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail*. 2009;15(6):256-64.
580. Ducros L, Logeart D, Vicaut E, Henry P, Plaisance P, Collet JP, et al; CPAP collaborative study group. CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1501-9.
581. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341(9):625-34.
582. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(16):e232-e68.
583. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50(2):144-52.

584. Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, et al. 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(9100):389-93.
585. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
586. Rathore SS, Foody JM, Wang Y, Smith GL, Herrin J, Masoudi FA, et al. Race, quality of care, and outcomes of elderly patients hospitalized with heart failure. *JAMA*. 2003;289(19):2517-24.
587. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H; Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) Study Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation*. 2007;115(24):3103-10.
588. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):29-38.
589. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.
590. Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):421-38.
591. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416-22.
592. Behnes M, Brueckmann M, Ahmad-Nejad P, Lang S, Wolpert C, Elmas E, et al. Diagnostic performance and cost effectiveness of measurements of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnea or peripheral edema. *Int J Cardiol*. 2009;135(2):165-74.
593. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004;350(7):647-54.
594. Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al; EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(7):697-705.
595. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med*. 1991;90(3):353-9.
596. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2016;23(3):223-42.
597. Moore CL, Rose GA, Tayal VS, Sullivan DM, Arrowood JA, Kline JA. Determination of left ventricular function by emergency physician echocardiography of hypotensive patients. *Acad Emerg Med*. 2002;9(3):186-93. Erratum in: *Acad Emerg Med* 2002;9(6):642.
598. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghiade M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(1):70-7.
599. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med*. 2009;16(3):201-10.
600. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(4):331-7.
601. Rudiger A, Harjola VP, Müller A, Mattila E, Säila P, Nieminen M, et al. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):662-70.
602. Miró Ò, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, et al; ICA-SEMES Research Group. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):698-705.
603. Taylor DM, Fui MN, Chung AR, Gani L, Zajac JD, Burrell LM. A comparison of precipitants and mortality when acute decompensated heart failure occurs in the community and hospital settings. *Heart Lung Circ*. 2012;21(8):439-43.
604. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2281-93.
605. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797-804.
606. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):32G-40G.
607. Almeida Júnior GL, Esporcatte R, Rangel FO, Rocha RM, Gouvêa e Silva Gde M, Tura BR, et al. [Therapy of advanced heart failure adapted to hemodynamic objectives acquired by invasive hemodynamic monitoring]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(4):247-53.
608. Collins S, Storrow AB, Albert NM, Butler J, Ezekowitz J, Felker GM, et al; SAEM/HFSA Acute Heart Failure Working Group. Early management of patients with acute heart failure: state of the art and future directions. A consensus document from the society for academic emergency medicine/heart failure society of America acute heart failure working group. *J Card Fail*. 2015;21(1):27-43.
609. Peacock F, Beckley P, Clark C, Disch M, Hewins K, Hunn D, et al. Recommendations for the evaluation and management of observation services: a consensus white paper: the Society of Cardiovascular Patient Care. *Crit Pathw Cardiol*. 2014;13(4):163-98.
610. Miró Ò, Peacock FW, McMurray JJ, Bueno H, Christ M, Maisel AS, et al; Acute Heart Failure Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. European Society of Cardiology - Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(4):311-20.
611. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572-80.
612. Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, Yancy CW, Bonow RO, Gheorghiade M. Is hospital admission for heart failure really necessary?: the role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):121-6.
613. Zuckerman RB, Sheingold SH, Orav EJ, Ruhter J, Epstein AM. Readmissions, observation, and the hospital readmissions reduction program. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1543-51.
614. Collins SP, Schauer DP, Gupta A, Brunner H, Storrow AB, Eckman MH. Cost-effectiveness analysis of ED decision making in patients with non-high-risk heart failure. *Am J Emerg Med*. 2009;27(3):293-302.
615. Collins SP, Storrow AB. Acute heart failure risk stratification: can we define low risk? *Heart Fail Clin*. 2009;5(1):75-83, vii.

616. Peacock WF. Using the emergency department clinical decision unit for acute decompensated heart failure. *Cardiol Clin*. 2005;23(4):569-88, viii.
617. Butler J, Hanumanth S, Chomsky D, Wilson JR. Frequency of low-risk hospital admissions for heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;81(1):41-4.
618. Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest*. 2001;120(2):467-73.
619. Masip J, Gayà M, Páez J, Betbesé A, Vecilla F, Manresa R, et al. Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(10):879-84.
620. Branson RD, Johannigman JA. Pre-hospital oxygen therapy. *Respir Care*. 2013;58(1):86-97.
621. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(24):3124-30.
622. Chen Y, Chen P, Hanaoka M, Huang X, Droma Y, Kubo K. Mechanical ventilation in patients with hypoxemia due to refractory heart failure. *Intern Med*. 2008;47(5):367-73.
623. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9517):1155-63.
624. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359(2):142-51.
625. Sacchetti A, Ramoska E, Moakes ME, McDermott P, Moyer V. Effect of ED management on ICU use in acute pulmonary edema. *Am J Emerg Med*. 1999;17(6):571-4.
626. Miró Ò, Hazlitt M, Escalada X, Llorens P, Gil V, Martín-Sánchez FJ, et al; ICA-SEMES Research Group. Effects of the intensity of prehospital treatment on short-term outcomes in patients with acute heart failure: the SEMICA-2 study. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(4):347-61.
627. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-72.
628. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(7):541-7.
629. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):54-62.
630. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964-75.
631. Di Lullo L, Bellasi A, Russo D, Cozzolino M, Ronco C. Cardiorenal acute kidney injury: Epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:143-50.
632. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current approach to decongestive therapy in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(6):367-78.
633. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JG, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):471-82.
634. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Kardiol Pol*. 2016;74(10):1037-147.
635. Ho EC, Parker JD, Austin PC, Tu JV, Wang X, Lee DS. Impact of nitrate use on survival in acute heart failure: a propensity-matched analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 12;5(2). pii: e002531.
636. Singh A, Laribi S, Teerlink JR, Mebazaa A. Agents with vasodilator properties in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2017;38(5):317-25.
637. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 6(8):CD005151.
638. Petersen JW, Felker GM. Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Care Med*. 2008;36(1 Suppl):S106-11.
639. Cody RJ. Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with chronic congestive heart failure? I. Introduction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(2):559-61.
640. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):515-29.
641. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med*. 1980;69(2):262-6.
642. Montera MW, Pereira SB, Colafranceschi AS, Almeida DR, Tinoco EM, Rocha RM, et al. Summary of the II Brazilian Guideline update on Acute Heart Failure 2009/2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):375-83.
643. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al; OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):997-1003.
644. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1242-54.
645. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. *Circulation*. 2005;112:3362-4.
646. Elkayam U, Tassisa C, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghiade M, Warnica JW, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J*. 2007;153(1):98-104.
647. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):47G-58G.
648. Campia U, Nodari S, Gheorghiade M. Acute heart failure with low cardiac output: can we develop a short-term inotropic agent that does not increase adverse events? *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(3):100-9.
649. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, Lejemtel TH, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):57-64.
650. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*. 2006;296(18):2217-26.
651. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al; Italian survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1207-15.
652. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, et al; CardShock study investigators. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016;20(1):208.
653. Simões MM, Schwartzmann PV. Emprego de drogas inotrópicas e vasodilatadoras na insuficiência cardíaca aguda. In: Moreira MC, Montenegro ST, de Paola AM. (editores). Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2a. ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 1195-212.
654. Magorien RD, Unverferth DV, Leier CV. Hydralazine therapy in chronic congestive heart failure. Sustained central and regional hemodynamic responses. *Am J Med*. 1984;77(2):267-74.

655. Leier CV, Desch CE, Magorien RD, Triffon DW, Unverferth DV, Boudoulas H, et al. Positive inotropic effects of hydralazine in human subjects: comparison with prazosin in the setting of congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1980;46(6):1039-44.
656. Binkley PF, Starling RC, Hammer DF, Leier CV. Usefulness of hydralazine to withdraw from dobutamine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1991;68(10):1103-6.
657. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2005;294(13):1664-70.
658. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA.* 2005;294(13):1625-33.
659. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, et al; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):165-72.
660. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al; B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED: Beta-blocker Continuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J.* 2009;30(18):2186-92.
661. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):190-9.
662. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, Gonzini L, Lucci D, D'Ambrosi C, et al; Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(1):77-84.
663. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. 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(9335):752-60.
664. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(6):793-5.
665. Jois-Bilowich P, Michota F, Bartholomew JR, Glauser J, Diercks D, Weber J, et al; Adhere Scientific Advisory Committee and Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail.* 2008;14(2):127-32.
666. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7537):325-9.
667. Shivkumar K, Jafri SM, Gheorghiade M. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: a review of randomized trials with special reference to the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) Trial. *Prog Cardiovasc Dis.* 1996;38(4):337-42.
668. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109(4):494-9.
669. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(14):1674-83.
670. Werdan K, Gielen S, Ebelt H, Hochman JS. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2014;35(3):156-67.
671. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(9):848-74.
672. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AI, Sampaio RO, Rosa VE, Accorsi TA, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(6 suppl 2):1-34.
673. Ristić AD, Imazio M, Adler Y, Anastakis A, Badano LP, Brucato A, et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2279-84.
674. Get With The Guidelines - American Heart Association. [Cited in 2018 Jan 10]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Professional/GetWithTheGuidelines/Get-With-The-Guidelines---HFStroke_UCM_001099_SubHomePage.jsp.
675. Adesão às Diretrizes Assistenciais de Insuficiência Cardíaca, Fibrilação Atrial e Síndrome Coronariana Aguda: um Programa de Boas Práticas Clínicas em Cardiologia. [Citado em 2018 jan 10]. Disponível em: <http://cardiol.br/boaspraticasclinicas/documentos/protocolo.pdf>
676. Ellrodt AG, Fonarow GC, Schwamm LH, Albert N, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Synthesizing lessons learned from get with the guidelines: the value of disease-based registries in improving quality and outcomes. *Circulation.* 2013;128(22):2447-60.
677. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA.* 2007;297(1):61-70.
678. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84.
679. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;160(11):774-84.
680. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, Sipsma H, Wang Y, Walsh MN, et al. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):444-50.
681. Albert NM. A systematic review of transitional-care strategies to reduce rehospitalization in patients with heart failure. *Heart Lung.* 2016;45(2):100-13.
682. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LI, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ.* 2015 Feb 5;350:h411.
683. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med.* 2006;119(12 Suppl 1):S3-S10.
684. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation.* 2008;118(14):1433-41.
685. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):658-66.

686. Lee DS, Stukel TA, Austin PC, Alter DA, Schull MJ, You JJ, et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. *Circulation*. 2010;122(18):1806-14.
687. Blood AJ, Fraiche AM, Eapen ZJ. Is an admission for decompensated heart failure inevitable? *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(2):171-7.
688. Dolansky MA, Capone L, Leister E, Boxer RS. Targeting heart failure rehospitalizations in a skilled nursing facility: a case report. *Heart Lung*. 2016;45(5):392-6.
689. Saito M, Negishi K, Marwick TH. Meta-analysis of risks for short-term readmission in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2016;117(4):626-32.
690. Kansagara D, Englander H, Salanitro A, Kagen D, Theobald C, Freeman M, et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA*. 2011;306(15):1688-98.
691. Attaallah S, Klymko K, Hopp FP. Self-care among older adults with heart failure. *Gerontol Geriatr Med*. 2016 Dec 21;2:2333721416684013.
692. Rice H, Say R, Betihavas V. The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure: a systematic review. *Patient Educ Couns*. 2018;101(3):363-374.
693. Wan TT, Tery A, Cobb E, McKee B, Tregeman R, Barbaro SD. Strategies to modify the risk of heart failure readmission: a systematic review and meta-analysis. *Health Serv Res Manag Epidemiol*. 2017 Apr 18;4:2333392817701050.
694. Soundararaj D, Singh V, Satija V, Thakur RK. Containing the cost of heart failure management: a focus on reducing readmissions. *Heart Fail Clin*. 2017;13(1):21-8.
695. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*. 2010;303(17):1716-22.
696. Duflos CM, Solecki K, Papinaud L, Georgescu V, Roubille F, Mercier G. The Intensity of primary care for heart failure patients: a determinant of readmissions? The CarPaths Study: A French region-wide analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163268.
697. Di Palo KE, Patel K, Assafin M, Piña IL. Implementation of a Patient navigator program to reduce 30-day heart failure readmission rate. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(2):259-66.
698. Huntley AL, Johnson R, King A, Morris RW, Purdy S. Does case management for patients with heart failure based in the community reduce unplanned hospital admissions? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(5):e010933.
699. Monza K, Harris D, Shaw C. The role of the nurse navigator in the management of the heart failure patient. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2015;27(4):537-49.
700. Lutik ML, Jaarsma T, van Geel PP, Brons M, Hillege HL, Hoes AW, et al. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1241-8.
701. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
702. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al; ABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1287-96.
703. El-Banayosy A, Coughlin D, Zittermann A, Kitzner L, Arusoglu L, Morshuis M, et al. A multidisciplinary network to save the lives of severe, persistent cardiogenic shock patients. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(2):543-7.
704. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2246-56.
705. Doll JA, Ohman EM, Patel MR, Milano CA, Rogers JG, Wohns DH, et al. A team-based approach to patients in cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(3):424-33.
706. Johnston L, Oldenburg G. Simulation for neonatal extracorporeal membrane oxygenation teams. *Semin Perinatol*. 2016;40(7):421-9.
707. Lansdowne W, Machin D, Grant DJ. Development of the orpheus perfusion simulator for use in high-fidelity extracorporeal membrane oxygenation simulation. *J Extra Corpor Technol*. 2012;44(4):250-5.
708. Montero S, Combes A, Schmidt M. The extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) high-fidelity simulator: the best complementary tool to learn the technique. *J Thorac Dis*. 2017;9(11):4273-6.
709. Al Disi M, Alsalemi A, Alhomsy Y, Bensaali F, Amira A, Alinier G. Revolutionizing ECMO simulation with affordable yet high-fidelity technology. *Am J Emerg Med*. 2018;36(7):1310-2.
710. Puślecki M, Ligowski M, Kiel M, Dąbrowski M, Stefaniak S, Maciejewski A, et al. ECMO therapy simulator for extracorporeal life support. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):506-8.
711. Na SJ, Chung CR, Jeon K, Park CM, Suh CY, Ahn JH, et al. Association Between Presence of a Cardiac Intensivist and Mortality in an Adult Cardiac Care Unit. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2637-48.
712. Na SJ, Park TK, Lee GY, Cho YH, Chung CR, Jeon K, et al. Impact of a cardiac intensivist on mortality in patients with cardiogenic shock. *Int J Cardiol*. 2017 Oct 1;244:220-5.
713. Katz JN, Minder M, Olenchok B, Price S, Goldfarb M, Washam JB, et al. The Genesis, Maturation, and Future of Critical Care Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):67-79.
714. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *JAMA*. 2002;288(17):2151-62.
715. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
716. Rossello X, Vila M, Rivas-Lasarte M, Ferrero-Gregori A, Sans-Roselló J, Duran-Cambra A, et al. Impact of pulmonary artery catheter use on short- and long-term mortality in patients with cardiogenic shock. *Cardiology*. 2017;136(1):61-9.
717. Yamazaki Y, Oba K, Matsui Y, Morimoto Y. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Anesth*. 2018;32(2):167-73.
718. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):529-37.
719. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
720. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(2):115-23.
721. Stretch R, Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. National trends in the utilization of short-term mechanical circulatory support: incidence, outcomes, and cost analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(14):1407-15.
722. Borisenko O, Wylie G, Payne J, Bjessmo S, Smith J, Firmin R, et al. The cost impact of short-term ventricular assist devices and extracorporeal life support systems therapies on the National Health Service in the UK. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(1):41-8.

723. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):e7-e26.
724. Gilotra NA, Stevens GR. Temporary mechanical circulatory support: a review of the options, indications, and outcomes. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(Suppl 1):75-85.
725. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis CS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(22):2648-67.
726. Haj-Yahia S, Birks EJ, Amrani M, Petrou M, Bahrami T, Dreyfus G, et al. Bridging patients after salvage from bridge to decision directly to transplant by means of prolonged support with the CentriMag short-term centrifugal pump. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(1):227-30.
727. John R, Long JW, Massey HT, Griffith BP, Sun BC, Tector AJ, et al. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(4):932-9.
728. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1080-6.
729. Meineri M, Van Rensburg AE, Vegas A. Right ventricular failure after LVAD implantation: prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012;26(2):217-29.
730. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
731. Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian Guidelines for Cardiac Transplantation]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1 Suppl):e16-76.
732. Stevenson LW. Crisis awaiting heart transplantation: sinking the lifeboat. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1406-9.
733. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):763-72.
734. Kilic A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the United States-derived Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) using international registry data. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(5):492-8.
735. Platz E, Jhund PS, Campbell RT, McMurray JJ. Assessment and prevalence of pulmonary oedema in contemporary acute heart failure trials: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(9):906-16.
736. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31(5):CD005351.
737. Metkus TS, Albaeni A, Chandra-Strobo N, Eid SM. Incidence and prognostic impact of respiratory support in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2017;119(2):171-7.
738. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, Behar S, Shotan A, Sandach A, et al. Heart Failure Survey in Isarel (HFSIS) Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care*. 2011;13(2):76-80.
739. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2616-25.
740. Dias JC, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(Suppl 1):3-60.
741. World Health Organization. (WHO). Chagas disease (American trypanosomiasis). Geneva; 2015.
742. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(6):33-43.
743. Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE, et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(7):447-52.
744. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília; 2017.
745. Brasil. Ministério da Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. *Bol Epidemiol*. 2015;46(21):1-9.
746. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília; 2014.
747. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. *Rev Patol Trop*. 2013;42(4):475-8.
748. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60(1):49-54.
749. Pinto AY, Valente SA, Valente VaC, Ferreira Junior AG, Coura JR. [Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(6):602-14.
750. Rassi AR. Fase aguda. In: Brener AZ, Barral-Netto M. (editor). *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 231-45.
751. Pinto AY, Valente SA, Valente Vda C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(6):454-60.
752. Ferreira HO, Miziara JL. Aspectos clínicos da cardiopatia chagásica aguda. In: Cançado JR, Chuster M. (editors). *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Imprensa Oficial; 1985.
753. Dias JC. [Notes about of *Trypanosoma cruzi* and yours bio-ecology characteristics with agents of the transmission by meals]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(4):370-5.
754. Pinto AY, Valente Vda C, Coura JR, Valente SA, Junqueira AC, Santos LC, et al. Clinical follow-up of responses to treatment with benznidazol in Amazon: a cohort study of acute Chagas disease. *PLoS One*. 2013;8(5):e64450.
755. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(6):434-42.
756. da Costa PA, Segatto M, Durso DF, de Carvalho Moreira WJ, Junqueira LL, de Castilho FM, et al. Early polymerase chain reaction detection of Chagas disease reactivation in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(7):797-805.

757. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(6):637-45.
758. Qvarnstrom Y, Schijman AG, Veron V, Aznar C, Steurer F, da Silva AJ. Sensitive and specific detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in clinical specimens using a multi-target real-time PCR approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(7):e1689.
759. Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis. *Crit Care Clin*. 2013;29(3):465-83.
760. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
761. Fruhwald F, Lassner D, Fruhwald S, Gross UM, Dapunt O, Schultheiss HP. Immunosuppressive treatment in fulminant myocarditis and gene expression pattern associated with, but no histological confirmation of giant cell myocarditis. *ESC Heart Fail*. 2017;4(2):190-2.
762. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira AC Jr, Rabischoffsky A, Ianni BM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4 Suppl 1):1-36.
763. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol*. 2018 Mar 13. [Epub ahead of print].
764. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
765. Dalton A, Shahul S. Cardiac dysfunction in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(2):158-164.
766. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(3):526-35.
767. Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock*. 2014;41(1):12-24.
768. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care*. 2014;29(4):500-11.
769. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Carrer S, Caricato A, Fassini P, et al; Albumin Italian Outcome Sepsis Study Investigators. Sequential N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin measurements during albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2016;44(4):707-16.
770. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakynthinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care*. 2014;18(3):R94.
771. Abdel-Hady HE, Matter MK, El-Arman MM. Myocardial dysfunction in neonatal sepsis: a tissue Doppler imaging study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(3):318-23.
772. Weng L, Liu YT, Du B, Zhou JF, Guo XX, Peng JM, et al. The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Crit Care*. 2012;16(3):R71.
773. Besen BA, Taniguchi LU. Negative fluid balance in sepsis: when and how? *Shock*. 2017;47(1S Suppl 1):35-40.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons