



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Avaliação da Insuficiência Cardíaca Aguda

Inês Salvado de Carvalho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Luís Bronze

Covilhã, março de 2018

Dedicatória

À minha irmã, a minha companheira de todas as horas.

Aos meus pais, o meu porto de abrigo.

Aos meus avós, a minha inspiração.

Agradecimentos

Após seis anos de muito trabalho, esforço e dedicação concretizo um dos maiores sonhos da minha vida, ser médica. Não posso deixar de agradecer às pessoas que estiveram ao meu lado durante este longo percurso.

Aos meus pais, Ana e Rui, obrigado pelo amor incondicional, pelo esforço diário que realizam para me oferecerem a melhor educação e pela força que sempre me deram na realização deste sonho.

À minha irmã, Juliana, obrigado por ter sempre acreditado em mim e nunca me deixar desistir. Obrigado por estar sempre presente em todos os momentos da minha vida.

Um agradecimento especial ao meu futuro marido, Marcos, pelo carinho, pela compreensão das horas perdidas e pela tranquilidade que sempre me transmitiu nos momentos mais difíceis.

À minha família e amigos obrigado pelo apoio e paciência durante estes seis anos.

Agradeço de forma especial ao meu orientador Professor Doutor Luís Bronze por todo o apoio e dedicação neste projeto. E que apesar da distância se mostrou sempre disponível quando necessitei.

Resumo

A Insuficiência Cardíaca é uma entidade nosológica importante e bastante comum em todo o Mundo. Síndrome com alta prevalência e com tendência a aumentar apesar dos avanços terapêuticos. O conhecimento desta entidade tem crescido nos últimos anos, materializado nomeadamente nas *guidelines* sempre em atualização. As novas *guidelines* estabelecidas pela Sociedade Europeia de Cardiologia em 2016 definem um novo termo na classificação da Insuficiência Cardíaca, uma nova classificação para a Insuficiência Cardíaca Aguda e novos algoritmos para o diagnóstico e tratamento da Insuficiência Cardíaca e Insuficiência Cardíaca Aguda. A presente dissertação debruça-se essencialmente na nova abordagem clínica da Insuficiência Cardíaca Aguda.

A Insuficiência Cardíaca Aguda é uma síndrome heterogênea que se manifesta essencialmente por dispneia, fadiga e edemas periféricos. Devido a inespecificidade dos sinais e sintomas que caracterizam esta entidade clínica o diagnóstico pode ser difícil e necessita de confirmação com exames complementares de diagnóstico, como eletrocardiograma, raio X torácico, ecocardiograma e análise laboratorial, valorizando especialmente os biomarcadores associados a esta entidade.

A abordagem clínica passa inicialmente pela estabilização cardiopulmonar do doente seguida pela identificação e correção de causas e fatores precipitantes que põem a vida do doente em risco. Após confirmação do diagnóstico e determinação do perfil clínico que o doente apresenta segue-se o tratamento individualizado e que assenta na tradicional terapêutica, que tem como base o uso de oxigénio, diuréticos e vasodilatadores.

Palavras-chave

“Insuficiência Cardíaca”, “Insuficiência Cardíaca Aguda”, “perfis clínicos”, “biomarcadores” e “tratamento”.

Abstract

Cardiac Insufficiency is an important and rather common nosological entity in the whole world. It is a syndrome with high prevalence and tending to increase in spite of the therapeutic advances. The knowledge of this entity has been growing for the last few years, materialised namely on the always updating guidelines. The new guidelines established by the European Society of Cardiology in 2016 define a new term in the classification of Cardiac Insufficiency, a new classification for Acute Cardiac Insufficiency and new algorithms for the diagnosis and treatment of Cardiac Insufficiency. This essay is essentially about the new clinical approach of Acute Cardiac Insufficiency.

The Acute Cardiac Insufficiency is a heterogeneous syndrome which manifests itself essentially by dyspnea, fatigue and peripheral edema. Because of the lack of specificity of the signs and symptoms which characterize this clinical entity, diagnosis can be difficult and needing confirmation with diagnostic complementary exams, like the ECG, thoracic X-ray, echocardiogram and laboratory analysis, specifically from the related biomarkers.

The initial clinical approach mandates the cardiopulmonary stabilization of the patient followed by the identification and correction of precipitating causes and factors that put the patient's life at risk. After the confirmation of the diagnosis and the determination of the clinical profiles it is necessary to proceed the individualized treatment which is based on the traditional therapeutic, especially on the use of oxygen, diuretics and vasodilators.

Keywords

“Heart failure”, “Acute Heart Failure”, “clinical profiles”, “biomarkers” e “treatment”.

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	iv
Abstract.....	v
Keywords	v
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Siglas/Acrónimos	ix
1-Introdução	1
2-Metodologia	3
3-Insuficiência Cardíaca	4
3.1- Definição.....	4
3.2- Classificação	6
3.3- Fisiopatologia	8
4-Insuficiência Cardíaca Aguda	10
4.1- Definição.....	10
4.2- Epidemiologia	11
4.3- Classificação	12
4.4- Causas/Precipitantes	13
4.5- Diagnóstico	15
4.5.1- Sinais e Sintomas.....	15
4.5.2- Exames Complementares de Diagnóstico	18
4.6- Tratamento.....	20
4.7- Prognóstico	23
5- Conclusão	25
Referências Bibliográficas	27

Lista de Figuras

Figura I - Estratificação dos pacientes com ICA baseada na apresentação clínica inicial. Segundo a presença ou ausência de sintomas de congestão e hipoperfusão periférica	13
Figura II - Algoritmo de orientação terapêutica com base nas <i>guidelines</i> da ESC	23

Lista de Tabelas

Tabela I: Sintomas menos típicos e sinais menos específicos da IC, adaptada das <i>guidelines</i> de 2016 da ESC	5
Tabela II: Classificação da IC pela NYHA	7
Tabela III: Classificação da IC pela ACCF/ACA, adaptada das <i>guidelines</i> de 2013 para a monitorização de IC	8
Tabela IV: Precipitantes/Causas da ICA	11

Lista de Siglas/Acrónimos

IC- Insuficiência Cardíaca

VE- Ventrículo esquerdo

FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

ESC - Sociedade Europeia de Cardiologia

PAS - Pressão arterial sistólica

SCA- Síndrome coronário agudo

FA- Fibrilação Auricular

TFG- Taxa de filtrado glomerular

BNP- peptídeo natriurético tipo B

NT - proBNP - fragmento N-terminal do precursor do peptídeo natriurético cerebral

hsTn - troponinas cardíacas de alta sensibilidade

MR- proADM - pro- adrenomedulina na forma matur

1-Introdução

A Insuficiência cardíaca (IC) é uma doença sistémica que afeta todos os sistemas do corpo humano (1). Esta entidade pode ser definida como a incapacidade do coração suprir os tecidos periféricos com a quantidade de fluxo sanguíneo adequado para a suas atividades metabólicas.

A classificação da IC com os termos históricos, sistólica e diastólica, foi abandonada e hoje esta é feita como base na medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tendo sido estabelecida uma nova categoria para quando esta apresenta valores intermédios. Assim define-se: IC com fração de ejeção preservada, reduzida e de intervalo médio (2). A IC com fração de ejeção reduzida inicia-se quando um evento inicial, de forma súbita ou gradual, produz lesão no músculo cardíaco com conseqüente redução da capacidade de bombeamento cardíaco. Após este declínio são ativados diversos mecanismos compensatórios, como o sistema nervoso adrenérgico, o sistema renina-angiotensina e sistema das citocinas (moléculas da resposta inflamatória), para tentar manter a função cardíaca. É por esta razão que na maioria dos casos os doentes se mantêm assintomáticos na fase inicial. Com a progressão da doença ocorre uma ativação continua destes sistemas que desencadeia uma resposta adaptativa a nível do miocárdio, chamada remodelação cardíaca. Esta resposta é um conjunto de alterações estruturais e conseqüentemente funcionais a nível ventricular, que diferencia o tipo de disfunção cardíaca, sistólica e diastólica. (1) A IC com fração de ejeção preservada é menos compreendida e pensa-se que não apenas ocorre uma disfunção diastólica, mas estão também envolvidos outros mecanismos extracardíacos.

Clinicamente esta síndrome é caracterizada por sintomas como dispneia e fadiga e sinais como pressão venosa jugular elevada, taquicardia e edemas periféricos. (2) A IC é uma entidade com alta prevalência, apresentando-se como uma epidemia global, com tendência a aumentar. Estudos indicam que a incidência e prevalência da IC é maior na população com mais de 65 anos e que esta apresenta também complicações mais agressivas, mais hospitalizações e co morbilidades associadas. Sendo de extrema relevância que esta entidade nosológica se torne numa grande preocupação a nível da saúde em todo o mundo.

A Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA) refere-se ao início súbito ou agravamento dos sinais/sintomas da IC. Assim quando ocorrem os sinais/sintomas pela primeira vez de forma súbita estamos perante uma ICA de novo, enquanto se ocorrer o agravamento dos sinais/sintomas num doente com IC crónica temos uma ICA descompensada. Esta entidade clínica apesar da investigação recorrente e dos avanços realizados continua a representar uma das principais causas de admissão hospitalar nos indivíduos com mais de 65 anos (3). Em Portugal poucos estudos foram ainda realizados para avaliar as características clínicas, o tratamento e o prognóstico dos pacientes com ICA.

O desenvolvimento da ICA é complexo e está associado a causas cardíacas primárias (como síndrome coronário agudo), a perturbações sistémicas (como pressão arterial mal controlada) e a comorbilidades, como disfunção renal, diabetes mellitus e DPOC (4).

A ICA é uma síndrome heterogénea que pode ser classificada segundo a pressão arterial sistólica (ICA hipertensiva ou ICA hipotensiva), no entanto foi definida uma nova classificação baseada na presença ou ausência de sinais e sintomas de congestão e hipoperfusão periférica. Segundo esta classificação os perfis clínicos que podem ser identificados são: “húmido e frio”, “húmido e quente”, “seco e frio” e “seco e quente” (5). Na maioria dos casos os doentes apresentam o quadro clínico “húmido e quente”, ou seja um doente apresenta sinais de congestão mas não apresenta sinais de hipoperfusão (6).

As manifestações clínicas dos doentes são a pedra angular do diagnóstico da Insuficiência Cardíaca Aguda. No entanto os sintomas cardinais da ICA são inespecíficos e multifatoriais podendo ocorrer em outras entidades nosológicas, como por exemplo embolia pulmonar. Sendo, por isso, muitas vezes um desafio fazer o correto reconhecimento da ICA num doente com dispneia, sintoma mais frequente (7). Consequentemente é necessário realizar exames complementares de diagnóstico para confirmar o diagnóstico de ICA.

Na monitorização inicial de um doente com ICA é fundamental determinar a severidade da instabilidade cardiopulmonar e identificar as causas e fatores precipitantes que necessitam de tratamento urgente. (8)

A abordagem terapêutica dos doentes com ICA tem como base o uso tradicional de diuréticos, oxigénio e vasodilatadores (9). No entanto o tratamento da ICA tem sofrido diversas atualizações enunciadas nas novas *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia (2). Nestas *guidelines* foi estabelecido um novo algoritmo para a abordagem terapêutica dos doentes com ICA que tem como ponto de partida a identificação do perfil hemodinâmico, segundo os sinais e sintomas que apresenta.

2-Metodologia

Para a realização desta dissertação, foi realizada uma alargada pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Medscape e Google Scholar utilizando as palavras - chave: “heart failure”, “acute heart failure”, “clinical profiles”, “biomarkers”, “treatment”. Foram selecionados os artigos publicados em inglês, português e espanhol, sem restrição temporal.

Para a revisão da bibliografia foi também realizada uma pesquisa em livros de texto de referência desta área.

3-Insuficiência Cardíaca

3.1- Definição

Insuficiência Cardíaca (IC) pode ser enunciada como uma anomalia cardíaca estrutural ou funcional que causa uma incapacidade de o coração fornecer o oxigénio necessário aos tecidos, apesar de pressões de enchimento capilar normais (ou à custa da sua elevação). (10)

Esta é uma entidade que suscita grande preocupação em todo Mundo aquando a prestação de cuidados de saúde, verificando-se que tanto a sua prevalência como incidência tem vindo a aumentar nas últimas décadas. (11) Estima-se que a prevalência da IC na população mundial é cerca de 1-2% e aumenta com a idade, atingindo valores a 10% na população com mais de 70 anos. (12) (13) Este aumento da prevalência com a idade é fruto da maior ocorrência de fatores de risco cardiovasculares, como a hipertensão arterial e o enfarte agudo do miocárdio. O risco de desenvolvimento de IC é estimado em cerca de 33% para os homens e 28% para as mulheres. (14) A IC, como um problema global associado a um prognóstico pobre, não tem apenas implicações na mortalidade e morbilidade mas têm também um impacto económico. O Banco Mundial estima que se gasta a nível global cerca de 108 mil milhões de dólares por ano com esta entidade. (15)

Em Portugal a prevalência global de IC foi estimada em cerca de 4,36% no estudo EPICA (1998-2000), variando entre 1,36% entre os 25-49 anos e 16,14% nos indivíduos com mais de 80 anos. (16) Atualmente o número de doentes com IC será maior ao anteriormente registado, resultado do envelhecimento da população nas últimas décadas. Esta doença, enquanto diagnóstico principal, em 2015 foi considerada pelo relatório “Portugal- Doenças Cardiovasculares em números” como a segunda maior fonte de produção hospitalar e com a maior taxa de mortalidade intra-hospitalar (12,5%). (17) No Centro Hospital da Cova da Beira no ano de 2016 foram registados 463 casos com o código de classificação 4280 do ICD-19 (Insuficiência Cardíaca Congestiva).

Segundo as novas *guidelines* para o diagnóstico e tratamento da Insuficiência cardíaca da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), publicada em 2016, a IC é definida clinicamente como um síndrome caracterizado por um conjunto de sintomas (dispneia, edema dos membros inferiores, fadiga) e sinais (pressão venosa jugular elevada, edemas periféricos, crepitações pulmonares) causados por uma anomalia cardíaca estrutural e/ ou funcional que gera uma redução do débito cardíaco e/ou elevação das pressões intracardíacas. (2)

Os principais sintomas da IC são a fadiga, que reflete o baixo débito cardíaco e a dispneia, sintoma que inicialmente se manifesta apenas durante o exercício físico passando a manifestar-se no repouso com evolução da doença. Para o desenvolvimento da dispneia

apesar de envolvidos vários fatores, o mais importante é a congestão pulmonar. (18) Outro sintoma típico da IC é a ortopneia, que é uma manifestação mais tardia que a dispneia no entanto é um sintoma mais específico no diagnóstico em doentes mais idosos (19) , este ocorre devido a redistribuição do volume sanguíneo venoso para a circulação central com consequente aumento do volume cardíaco e aumento da pressão capilar pulmonar (7). A dispneia paroxística noturna, episódios agudos de dispneia e tosse que ocorrem normalmente durante a noite e sem alívio quando o doente altera a sua posição para a posição de pé. A dispneia paroxística noturna é um sintoma menos comum que a dispneia mas provavelmente o sintoma com maior especificidade para a IC (19). O edema periférico, a pressão venosa jugular elevada e hepatomegalia são sinais típicos de IC, que refletem a sobrecarga de volume sistêmica. Outro sinal mais específico mas difícil de observar é o terceiro som cardíaco. A presença no exame físico de um doente assintomático da pressão venosa jugular alta e do terceiro som cardíaco é uma informação importante para o prognóstico, visto estarem associados a progressão para IC, hospitalização e morte. (20)

Para além dos sintomas e sinais típicos enunciados podem ocorrer também sintomas gastrointestinais, cerebrais e outros (Tabela I).

Tabela I: Sintomas menos típicos e sinais menos específicos da IC, adaptada das *guidelines* de 2016 da ESC.(2)

Sintomas menos típicos	Sinais menos específicos
Tosse Noturna	Aumento peso
Perda de apetite	Respiração Cheyne Stokes
Palpitações	Asma cardíaca
Confusão	Crepitações pulmonares
Sincope	Taquicardia
Tonturas	Taquipneia
Depressão	Pulso irregular
Sensação de inchaço	Derrame pleural
	Ascite
	Icterícia
	Extremidades frias
	Oligúria
	Pressão de pulso baixo
	Caquexia

O diagnóstico em estádios mais precoces é um desafio visto ser rara a presença de sinais e sintomas e a presença de dispneia com o esforço ser um sintoma muito sensível e pouco específico(21). No entanto nenhum dos sintomas e sinais são absolutamente sensíveis e específicos no diagnóstico da IC, o que o torna mais difícil. Os sintomas têm uma componente subjetiva sendo extrema pertinência os médicos reconhecerem o valor e a importância do sintoma para o paciente (11,22).

A definição da ESC restringe-se apenas a estádios em que os doentes apresentam sintomas clínicos, sendo no entanto necessário reconhecer os precursores da IC que estão presentes durante o período assintomático, em que o diagnóstico menos perceptível. Período que ocorre devido a existência de mecanismos compensatórios em resposta a uma lesão cardíaca e/ou disfunção do VE e que permiti os doentes manter e remodelar a função do VE.

O precursor mais comum é a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), mas também pode ser a disfunção diastólica, que por norma decorrem de uma anormalidade do miocárdio. Anormalidades das válvulas, do pericárdio, do endocárdio, do ritmo e condução cardíaca podem também ser causa de IC.

Ao reconhecer-se os precursores e iniciar-se o tratamento num estágio mais precoce é possível uma maior redução da mortalidade, principalmente me indivíduos assintomáticos com disfunção sistólica. (23) No entanto apesar dos melhoramentos realizados na área do tratamento da IC o prognóstico dos doentes continua a ser pobre.

3.2- Classificação

Uma forma de classificar a Insuficiência cardíaca tem por base o valor da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), que é o quociente volume de ejeção (obtido pela subtração do volume telesistólico ao volume telediastólico ventricular esquerdo) e o volume telediastólico. Segundo esta medida pode se classificar como: Insuficiência cardíaca com FEVE preservada, IC com FEVE reduzida e IC com FEVE de intervalo médio, novo conceito introduzido em 2016, nas novas *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia. (2)

Os doentes com insuficiência cardíaca com FEVE preservada tem um valor FEVE $\geq 50\%$, normalmente não apresentam o VE dilatado, o que torna o diagnóstico mais difícil. Estes doentes podem exibir um aumento na espessura da parede do VE e/ou um aumento do tamanho da aurícula esquerda. Também se pode verificar uma redução na capacidade de enchimento do VE, que se define como disfunção diastólica. Para a IC com FEVE preservada não contribui apenas a disfunção diastólica mas pensa-se estar envolvidos mecanismos extracardíacos, como aumento da rigidez vascular e deterioração da função renal. Quando o valor FEVE $<40\%$, temos uma IC com FEVE reduzida, estes doentes anteriormente eram

classificadas apenas com disfunção sistólica mas evidenciou-se que também apresentam disfunção diastólica.

Os doentes com FEVE 40-49% são classificados com IC com intervalo médio, que detém uma disfunção sistólica média primária com características de disfunção diastólica. (2)

Segundo a NYHA (New York Heart Association) a IC crónica pode ser classificada com base na gravidade dos sintomas dos pacientes e a sua capacidade física. Esta classificação funcional estratifica a IC em quatro graus (I, II, III e IV) (Tabela II). Outra classificação usada pela American Heart Association (ACCF/AHA) baseia-se nas alterações estruturais e sintomáticas que ocorrem durante o desenvolvimento da doença, definindo também quatro estádios (A,B,C e D) (Tabela III). (24)

A Insuficiência cardíaca pode-se também classificar segundo a sua evolução temporal. Os doentes com IC já há pelo menos um mês classificam-se como crónicos. Os doentes crónicos tratados e sem alterações nos sinais e sintomas durante pelo menos um mês classificam-se como estáveis. Quando o estado clínico de um doente estável se deteriora ocorre uma descompensação, que pode ocorrer de forma súbita ou gradual. Se um doente apresentar sinais e sintomas típicos pela primeira vez estamos perante um IC *de novo*, que ocorre de forma aguda.

Descreve-se também Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), que se refere tanto a uma situação aguda ou crónica associada a congestão, ou seja, sobrecarga de volume.

Tabela II: Classificação da IC pela NYHA.

Classe	Sintomas dos pacientes
I	Sem limitação física. Atividade física habitual não causa sintomas de IC.
II	Ligeira limitação física. Confortável no repouso mas com sintomas na atividade física habitual.
III	Marcada limitação física. Confortável no repouso mas com sintomas de IC para atividade física com menos esforço que a habitual.
IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem sintomas ou presença de sintomas de IC no repouso.

Tabela III: Classificação da IC pela ACCF/ACA, adaptada das *guidelines* de 2013 para a monitorização de IC.(24)

Estádio	
A	Elevado risco de IC, sem alterações estruturais cardíacas e sintomas.
B	Doença estrutural cardíaca mas sem sinais e sintomas.
C	Doença estrutural cardíaca com sintomas recorrentes.
D	IC refratária com necessidade de intervenção.

3.3- Fisiopatologia

A Insuficiência Cardíaca, fisiopatologicamente, pode ser classificada segundo disfunção cardíaca, sistólica e diastólica. A principal diferença entre a disfunção sistólica e diastólica é a forma de remodelação cardíaca (excêntrica ou concêntrica) em resposta ao dano ventricular.(25)

Quando ocorre limitações na contratilidade do ventrículo esquerdo estamos perante uma disfunção sistólica. (1) A causa central mais frequente é a isquemia cardíaca, cardiomiopatias e doenças valvulares. Independentemente do evento inicial, súbito (enfarte agudo do miocárdio), gradual (sobrecarga de pressão ou volume) ou genético, a lesão do músculo cardíaco (diminuição dos miócitos funcionantes ou da capacidade contrátil) resulta sempre em diminuição da capacidade de bombeamento cardíaco. Da incapacidade de contração do miocárdio decorre a diminuição do débito cardíaco e por sua vez da fração ejeção do ventrículo, aumento do volume e da pressão telediastólica. Para compensar a redução do débito cardíaco ocorrem mecanismos compensatórios como, ativação do sistema renina - angiotensina - aldosterona, ativação do sistema nervoso adrenérgico, aumento da contratilidade cardíaca e ativação de vasodilatadores, que são responsáveis em parte pela fase assintomática dos doentes com IC (26). Um dos mecanismos mais importantes no desenvolvimento da IC é o mecanismo de Frank- Starling, que se define pela capacidade do coração alterar a sua força de contração e aumentar o volume devido ao aumento da pré carga. Com o avanço da lesão cardíaca ocorre a exaustão destes mecanismos compensatórios e tornam-se adversos, o que desencadeia o desenvolvimento de alterações estruturais e funcionais patológicas que se manifestam com a transição para uma fase sintomática. Essa alteração estrutural, patológica, consiste na chamada remodelação excêntrica ventricular esquerda. Especificamente consiste na diminuição da espessura do miocárdio e dilatação do ventrículo esquerdo, na tentativa de aumentar o volume ventricular. Esta evolução, ainda que adaptativa, termina em redução da capacidade contrátil cardíaca (disfunção sistólica).

Já a disfunção diastólica é um mecanismo ainda menos compreendido que é acompanhada por perturbação do relaxamento cardíaco (aumento da rigidez do ventrículo) e perturbação no enchimento ventricular esquerdo. Em consequência ocorre aumento da pressão telediastólica do VE e, em resposta, elevadas pressões de enchimento.(27) Estes doentes não apresentam o VE dilatado e têm a contratilidade cardíaca preservada, ou seja FEVE preservada. A principal alteração estrutural nestes doentes com a evolução da doença é remodelação concêntrica cardíaca ou hipertrofia ventricular resultando em aumento da pressão. Tipicamente os doentes com disfunção diastólica são do sexo feminino, obesas com diabetes mellitus e hipertensão arterial (28).

Apesar das diferenças fisiopatológicas, as características clínicas são similares para os dois grupos, em ambos ocorre sobrecarga de volume, diminuição da capacidade de exercício e redução da qualidade de vida. (29)

4-Insuficiência Cardíaca Aguda

4.1- Definição

Uma alteração rápida ou gradual dos sinais e sintomas típicos de Insuficiência Cardíaca com consequente necessidade de tratamento urgente define a Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA). (30)

Insuficiência cardíaca aguda é uma síndrome clínico que pode ocorrer como uma primeira apresentação de início rápido (ICA de novo) ou um agravamento rápido ou gradual (IC crónica descompensada) de sinais e sintomas típicos da IC. Este grupo heterogéneo de síndromes clínicas associam-se a um prognóstico pobre (31) e a maioria dos casos requer atenção médica e resulta em hospitalização (32).

ICA de novo decorre do aumento súbito das pressões de enchimento intracardíacas e/ou de uma disfunção aguda do miocárdio, que pode culminar em edema pulmonar e redução da perfusão dos tecidos periféricos. A causa central mais comum deste quadro é a isquemia miocárdica aguda, que desencadeia uma redução da contratilidade do miocárdio na zona suprida pela artéria coronária ocluída. Ao contrário desta situação, os doentes com ICA descompensada apresentam sinais e sintomas de congestão e retenção de fluidos, como ganho de peso, ortopneia e edema. A descompensação ocorre de forma rápida ou gradual em sequência da limitação dos mecanismos compensatórios neuro-hormonais, atrás explicados, e decorre com sobrecarga líquida. As principais etiologias podem ser a disfunção cardíaca primária ou fatores extrínsecos precipitantes.

Um achado universal nas síndromes de ICA é a ocorrência de congestão pulmonar e sistémica devido a pressões de enchimento ventricular elevadas com ou sem redução do débito cardíaco, independentemente da causa/precipitante.

Condições cardiovasculares como a doença arterial coronária, doenças valvulares, arritmias e/ou condições não cardiovasculares como diabetes, anemia, disfunção renal podem estar presentes como precipitantes/causas de ICA (Tabela IV). (33,34)

Tabela IV: Precipitantes/Causas da ICA.

Precipitantes/Causas da Insuficiência Cardíaca Aguda
Doença arterial coronária
Fibrilhação auricular, taquicardia ventricular
Doenças Valvulares
Hipertensão descontrolada
Infeção
Diabetes Mellitus
Anemia
Disfunção Renal
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
Dieta
Medicação e substâncias tóxicas

4.2- Epidemiologia

Nos Estados Unidos da América e na Europa, a insuficiência cardíaca aguda é das principais causas de hospitalização nos idosos, sendo assim responsável por elevados gastos com a saúde. (31) Esta entidade nosológica é o diagnóstico mais comum no momento da alta hospitalar em indivíduos com mais de 65 anos (34), este aumento da prevalência ocorre com a idade.

Diversos estudos realizados a larga escala permitem conhecer as características epidemiológicas da Insuficiência Cardíaca Aguda, tais como ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure), EHFS (European Heart Failure Surveys), ESC-HF Pilot Registry e International ALARM-HF registry (Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment) (35). Dos pacientes admitidos com ICA com idade superior a 70 anos predomina o sexo masculino. Sendo que a maioria apresenta-se com ICA descompensada, ou seja tem história anterior de IC crónica, enquanto ICA de novo representa apenas um quarto a um terço dos casos. Dos registos demarcou-se que 40-55% possui FEVE preservada. (3,35)

É importante registar que os doentes com ICA tem uma percentagem elevada de comorbilidades, cardiovasculares (hipertensão, doença arterial coronária e fibrilhação auricular) e não cardiovasculares (diabetes mellitus e doença pulmonar obstrutiva crónica).

Mesmo com os avanços recentes no tratamento da ICA, o seu diagnóstico está associado a alta morbidade e mortalidade. O que se verificou nos dados mais recentes da *National Heart Failure Audit*, em 2016 no Reino Unido, com uma taxa de mortalidade de cerca de 9,6%, sendo importante realçar que nos pacientes com menos de 75 anos a mortalidade é inferior (4,8%) aos doentes com mais de 75 anos (12%). (35) A mortalidade após a alta hospitalar não melhorou significativamente nas últimas décadas, estudos anteriores demonstraram altas taxas de mortalidade em curto prazo (após a alta entre 10%)(3,36) e a longo prazo (após 1 ano era na ordem dos 20%) (37). Recentemente a *National Heart Failure Audit* registou uma mortalidade após 1 ano de 29,6% dos doentes hospitalizados com IC no Reino Unido. (35)

4.3- Classificação

Uma forma de classificar a ICA é usar como medida a pressão arterial sistólica (PAS) no momento de admissão hospitalar, estudos evidenciaram que é um parâmetro que se revelou bom preditor dos resultados em ICA, mas com baixa especificidade. (38) Quando a PAS tem valores entre 90-140 mmHg está normal (ICA preservada), se PAS > 140 mmHg está elevada (ICA hipertensiva), as duas classificações mais comuns. Menos frequente é um doente com PAS <90 mmHg (ICA hipotensiva), grupo associado a um pior prognóstico, com consecutiva necessidade de terapia mais agressiva. Este grupo tem essencialmente um pior prognóstico quando associado a hipoperfusão que é um bom preditor e mais específico que a PAS.

Segundo as mais recentes *guidelines* da Sociedade Europeia de Cardiologia, um método mais compreensivo para classificar os pacientes com ICA é baseado na apresentação inicial do paciente à cabeceira tendo em conta os sinais e sintomas de congestão (ortopneia, pressão venosa jugular elevada e edema) e perfusão periférica (extremidades frias, oligúria e pressão de pulso baixa). Os pacientes são classificados como “húmidos” se os sintomas de congestão estiverem presentes e “secos” se ausentes. (Figura I) Segundo o seu estado de perfusão classificam-se como, “frios” se houver hipoperfusão periférica e “quentes” se presente uma boa perfusão. Contrariamente à classificação antiga da ESC com 6 grupos estabelecidos (35), segundo esta nova classificação a combinação de todas as opções resulta em 4 grupos: “ quente e húmido”, “frio e húmido”, “ frio e seco” e “quente e seco”.(2)

A distinção destes 4 perfis clínicos foi feita inicialmente em 1976 nos doentes com enfarte agudo e miocárdio. Estudos mais recentes constataram que estes perfis se podem definir em doentes com IC facilitando o processo de tratamento nas fases iniciais e fornece informações sobre o prognóstico. (39)

	Congestão (-)	Congestão (+)
Hipoperfusão (-)	QUENTE - SECO	QUENTE-HÚMIDO
Hipoperfusão (+)	FRIO-SECO	FRIO-HÚMIDO

Figura I - Estratificação dos pacientes com ICA baseada na apresentação clínica inicial. Segundo a presença ou ausência de sintomas de congestão e hipoperfusão periférica. (2)

O perfil “Quente e Húmido” é o mais frequente, em que o doente apresenta uma boa perfusão periférica e sinais de congestão; “Frio e Húmido” encontra-se presente a combinação de sintomas de perfusão diminuída e congestão; “Frio e Seco” ocorre sinais de hipoperfusão sem sinais de congestão e por último “Quente e Seco” em que o doente se encontra estável sem sinais de hipoperfusão e de congestão. (32)

4.4- Causas/Precipitantes

A doença arterial coronária é o fator etiológico dominante nos pacientes com ICA (40), tanto quando ocorre de novo ou de forma descompensada. Nos dois grupos a presença ou ausência da doença arterial coronária tem implicações no manejo clínico durante toda a evolução da doença, desde admissão à alta hospitalar. Esta entidade clínica pode apresentar-se tanto como causa ou como fator precipitante.

Em estudos anteriores registou-se que cerca de 15-20% dos doentes admitidos com síndrome coronária aguda (SCA) (angina estável, enfarte agudo do miocárdio sem segmento ST, enfarte agudo do miocárdio com segmento ST) apresentam sinais e sintomas de IC e aproximadamente 10% desenvolvem IC durante a hospitalização. (41) Assim a doença arterial coronária apresenta-se como a principal causa de ICA. Nesta situação a lesão do miocárdio é a principal causa de IC e é representado nos doentes com SCA na forma de elevados níveis de

biomarcadores cardíacos. Sendo que o risco a curto prazo de resultados clínicos adversos destes doentes é diretamente proporcional aos níveis de troponinas.

Dos doentes com diagnóstico de ICA, perto de 40% tem como fator precipitante um SCA (42), e constatou-se que estes possuem um pior prognóstico que os doentes com fatores precipitantes de causa não isquémica (43). Durante ICA, a elevada pressão telediastólica do VE por vezes resulta em isquemia subendocárdica com ativação de neurohormonas. Essa ativação conduz a um aumento da contratilidade cardíaca e a uma redução da perfusão coronária. Quando um SCA está presente como fator precipitante o doente pode também apresentar um miocárdio em hibernação (certos segmentos do miocárdio tem uma função contrátil anormal) que em conjunto com as alterações anteriormente enunciadas agravam a disfunção endotelial e resultam em maior lesão do miocárdio. (44)

Diversos estudos demonstram que para além da isquemia coronária, arritmias e hipertensão não controlada são as co-morbilidades precipitantes mais comuns da ICA descompensada. (45)

A fibrilação auricular (FA) é a arritmia precipitante da ICA mais frequente, que aumenta progressivamente com a idade. Esta entidade clínica está associada a um maior número de hospitalizações e deve ser corrigida urgentemente com terapêutica médica, percutânea ou cirúrgica.

A hipertensão descontrolada é também um precipitante da ICA descompensada, que agrava a função do VE aumentado a pós carga, diminuído a contratilidade e o relaxamento na diástole. Estudos demonstraram que os doentes admitidos com elevada pressão sistólica apresentam um melhor prognóstico, com menos tempo de hospitalização e melhores resultados a longo prazo. Estes doentes normalmente são estabilizados facilmente com o controlo da pressão arterial. (46)

As co-morbilidades não cardíacas estão também presentes, sendo a disfunção renal (30%) e a diabetes mellitus (40%) as mais frequentes. (47) Os quadros infecciosos são também das causas não cardíacas mais frequentes de descompensação.

A disfunção renal demonstrou-se como um forte marcador de resultados adversos nos doentes com ICA (48), mas também contribui para o seu desenvolvimento e progressão. A maioria dos doentes apresentam uma disfunção renal leve a moderada, sendo esta entidade um fator de risco independente para a morbilidade e mortalidade da IC. A deterioração da função renal pode ser definida como o aumento da creatinina > 3 mg/dl (49) ou a diminuição em 20% da taxa de filtração glomerular (TFG). Esta deterioração ocorre em 20-30% dos doentes hospitalizados (36) resulta de anormalidades neuro hormonais e hemodinâmicas (baixo débito cardíaco e/ou pressão venosa elevada) agravadas pelo uso de diuréticos. Foi definido teoricamente um síndrome cardio-renal que reflete a interação entre as

anormalidades cardíacas e renais com agravamento de um órgão devido ao tratamento de outro.

A anemia é também uma doença que pode precipitar a ICA, principalmente em idosos e associa-se a um aumento da mortalidade. A literatura constata que os níveis de hepcidina diminuem e desenvolve-se uma deficiência de ferro com a progressão da IC. O tratamento com ferro intravenoso reduz os sintomas e melhora a capacidade funcional dos doentes. (50)

Outras comorbidades como tromboembolismo pulmonar e disfunção tiroidea podem precipitar a ICA, a primeira principalmente em doentes acamados e a segunda mais em doentes com hipertireoidismo com tratamento com amiodorona que, por sua vez, pode precipitar outros fatores desencadeantes como taquiarritmias.

4.5- Diagnóstico

O diagnóstico atempado é um ponto-chave para uma boa monitorização e um tratamento efetivo dos doentes com ICA. Todos os precipitantes e condições clínicas que necessitem de tratamento urgente devem ser identificadas sempre com a maior brevidade possível.

O primeiro passo a realizar para um diagnóstico correto é excluir possíveis causas alternativas para os sintomas que o doente apresenta. Este deve ser baseado na avaliação dos sinais e sintomas clínicos que o doente manifesta, com especial foco para os de congestão e hipoperfusão, na história cardiovascular anterior, na avaliação de possíveis precipitantes cardíacos e não cardíacos e no exame físico. Devido a baixa sensibilidade e especificidade dos sinais e sintomas é fundamental a suspeita de diagnóstico ser confirmada com exames complementares de diagnóstico como, ECG, Raio X, marcadores cardíacos e ecocardiograma (32).

4.5.1- Sinais e Sintomas

Os sinais e sintomas da ICA tipicamente traduzem a ocorrência de sobrecarga de volume (congestão pulmonar e/ou edema periférico) e, menos frequentemente, a redução do débito cardíaco com hipoperfusão.

A congestão define-se como uma elevada pressão telediastólica do VE associada a sinais e sintomas de IC.(51) Decorrente da anormal função do VE ocorre uma falha na regulação do volume com aumento da pressão telediastólica do VE. A elevada pressão que se gera na aurícula esquerda conduz a um aumento do fluxo sanguíneo a montante, ou seja na

circulação pulmonar. Originando-se assim a congestão pulmonar. O desenvolvimento da congestão pulmonar com edema pulmonar pode conduzir a um aumento da pressão no ventrículo e aurícula direita, que por sua vez conduz a acumulação de sangue a montante do ventrículo direito, a congestão sistêmica. Estudos anteriores sugeriam que a congestão ocorria por retenção de sódio e água. Uma nova teoria defende que é a redistribuição do fluxo sanguíneo para a circulação sistêmica mais do que a sobrecarga absoluta de volume que desencadeia o aumento das pressões de enchimento. O aumento da atividade do sistema nervoso simpático, durante a descompensação, causa a constrição dos vasos da circulação esplênica e redistribuição desta para circulação venosa central. A congestão pulmonar e sistêmica caracterizam a disfunção do ventrículo esquerdo e podem ocorrer ou não em simultâneo. (6,52)

A congestão pulmonar entende-se como um aumento da pressão capilar pulmonar que origina edema intersticial e alveolar, sendo audíveis na auscultação pulmonar crepitações nas bases dos pulmões. O sintoma mais comum é a dispneia cardíaca (7) que resulta também da congestão pulmonar com conseqüente ativação dos recetores justacapilares J que estimulam uma respiração rápida e superficial. (1). Outros fatores como a diminuição da complacência pulmonar, aumento da resistência das vias respiratórias e fadiga dos músculos respiratórios contribuem para o desenvolvimento de dispneia. Primeiramente, a dispneia ocorre para pequenos esforços e vai evoluindo passando a ocorrer em repouso. Quando a dispneia ocorre em decúbito é chamada ortopneia, resulta da distribuição do fluxo sanguíneo proveniente dos membros inferiores e da circulação esplênica para circulação pulmonar. Este sintoma alivia com a mudança para a posição ereta. Sendo por isso frequente o uso de várias almofadas ao dormir pelos doentes, situação que deve ser questionada a todos com suspeita de ICA. Um novo sintoma foi caracterizado recentemente que é a ocorrência de falta de ar quando o doente se inclina para a frente, a bendopneia (53). Episódios agudos de dispneia e tosse durante noite são também frequentes identificando-se como dispneia paroxística noturna. Este sintoma ocorre normalmente 1 a 3 horas após o doente se deitar e ao contrário da ortopneia não alivia em posição ereta, desenvolve-se em conseqüência do aumento da pressão nas artérias brônquicas com compressão da via aérea. Em relação com este sintoma pode ocorrer a asma cardíaca, que é o sintoma mais severo da ICA. Manifesta-se com dispneia, tosse e sibilos expiratórios severos devido ao desenvolvimento progressivo de broncospasmo.

Decorrente da congestão sistêmica o sinal mais comum é o edema periférico. Este é um sinal inespecífico que ocorre de forma simétrica predominantemente nas extremidades (tornozelos e região pré-tibial) e que se pode também observar na região sacral e escrotal nos doentes que se encontram no leito. A acompanhar o edema pode ocorrer alteração da coloração e da elasticidade cutânea. A hepatomegalia é outro sinal de congestão sistêmica, no entanto não ocorre apenas aumento fígado mas este também se pode apresentar doloroso, mole e pulsátil (54). Em decorrência do aumento da pressão na veia hepática pode ocorrer

mais tardiamente ascite. Com a descompensação da IC, para além da congestão hepática, que traduz-se num aumento da fosfatase alcalina, ocorre redução da perfusão do fígado com consequente hipoxia que se manifesta com o aumento das transaminases (55). Em consequência destes fenómenos o doente pode apresentar icterícia, com aumentos das bilirrubinas direta e indireta. A congestão ao nível abdominal é muitas vezes acompanhada de sintomas, como anorexia, dor abdominal e náuseas.

No exame objetivo é típico encontrar a pressão venosa jugular elevada (pressão venosa central elevada), sinal de sobrecarga de volume sistémica, definida por um aumento da pressão (>12 cm H₂O) pelo menos durante 15 segundos após aumento da pressão abdominal. Este achado traduz a elevada pressão na aurícula direita que se correlaciona com as elevadas pressões no lado esquerdo do coração. A literatura demonstrou que a presença deste sinal e/ou do terceiro som cardíaco no exame objetivo tem implicações no prognóstico, contribuindo a para um prognóstico desfavorável (20). O terceiro som cardíaco é também um sinal de congestão sistémica que é audível no ápex na auscultação cardíaca. A presença de elevada pressão jugular e do terceiro som cardíaco são sinais de prognóstico independente mas que se associam a uma elevada morbilidade e mortalidade (4). A avaliação da pressão arterial é também uma avaliação importante, visto ser um método de classificação dos doentes, sendo que os doentes com o perfil “húmido e quente”, ou seja, que apresentam sinais de congestão mas também uma perfusão periférica adequada associa-se tipicamente a pressão arterial sistólica normal. Dentro deste perfil clínico (“quente e húmido”) os doentes podem se dividir no tipo cardíaco, quando os sinais e sintomas de congestão predominam não havendo elevação da PAS, ou então no perfil vascular em que ocorre redistribuição do fluido e clinicamente predomina a hipertensão.

Numa minoria dos casos ocorre ICA associada a um quadro clínico de hipoperfusão (“frio e húmido” ou “frio - seco”) a nível da circulação sistémica em decorrência da redução do débito cardíaco (6). A perfusão inadequada dos tecidos resulta em dano e morte celular, dano tecidual e falha orgânica. Este quadro clínico manifesta-se por extremidades frias e pálidas, pressão de pulso baixa e oligúria (TFG <50 ml/dia). Sintomas cerebrais como confusão mental e tonturas podem também ocorrer. À hipoperfusão associa-se frequentemente a hipotensão (PAS <90 mmHg), que foi identificada como uma variável clínica importante associada a um prognóstico pobre quando presente nos indivíduos com ICA (4). Esta entidade clínica identifica-se como choque cardiogénico, que se apresenta como uma emergência médica.

No exame objetivo de um doente com ICA pode se identificar também bradicardia, que é um alvo terapêutico importante quando presente ou taquicardia, que ocorre como mecanismo compensatório da redução do débito cardíaco, não influenciando o prognóstico.

4.5.2- Exames Complementares de Diagnóstico

Uma vez que a sensibilidade e a especificidade dos sinais e sintomas é insatisfatória é necessário realizar exames de diagnóstico, explicitados em seguida, para confirmação do diagnóstico de ICA.

O Raio X torácico pode ajudar a reconhecer achados mais específicos da ICA, como congestão venosa pulmonar, derrame pleural bilateral e cardiomegália. O derrame pleural ocorre devido a elevada pressão capilar pleural com consequente transudação para o espaço pleural, e é caracteristicamente bilateral na IC. No entanto se não houver evidência de sobrecarga de volume (edema intersticial ou redistribuição vascular) não se pode excluir ICA (56). Para além da deteção destes achados a radiografia torácica é útil na identificação de causas não cardíacas para o quadro clínico do doente, como por exemplo pneumonias.

O eletrocardiograma deve ser realizado para identificar causas cardíacas subadjacentes ou fatores precipitantes da ICA, como cardiopatia isquémica. Ao contrário dos doentes com IC crónica raramente se deteta um EEG sem alterações num doente com ICA (10).

O ecocardiograma é usado para classificar a FEVE dos doentes com IC, no entanto na avaliação e monitorização de um doente com ICA não depende da FEVE mas sim da estabilidade hemodinâmica. Sendo assim de extrema importância realizar uma ecografia cardíaca aos doentes com instabilidade hemodinâmica, principalmente quando se encontram em choque cardiogénico, e quando há suspeita de anormalidades cardíacas estruturais ou funcionais que põe a vida do doente em risco (por exemplo, dissecção aórtica). A utilização de um ecógrafo de bolso para avaliação dos doentes com suspeita de ICA se possível seria importante, por exemplo para identificar edema intersticial á cabeceira do doente.

Os níveis circulantes dos péptidos natriuréticos são uma ferramenta útil para o diagnóstico da IC, a monitorização da severidade e progressão da doença e para guiar o tratamento. A literatura nota que os níveis do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e o fragmento N-terminal do precursor do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP), a sua forma inativa, podem também caracterizar a patofisiologia da IC apresentando por isso níveis diferentes na IC com FEVE preservada e na IC com FEVE reduzida (57). O BNP é secretado nos ventrículos cardíacos em resposta ao dano dos miócitos e da sobrecarga de volume e de pressão ventricular (58), sendo por isso que doentes com disfunção do VE apresentam níveis elevados destes biomarcadores. O ANP é o peptídeo natriurético auricular produzido pelos miócitos dos átrios cardíacos. Aquando suspeita de ICA devem ser medidos os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos (BNP, NT-pro-BNP e MR-proANP) em todos os doentes com dispneia aguda para o diagnóstico diferencial com causas não cardíacas deste sintoma (2). Se os doentes apresentarem níveis elevados (sendo que os níveis normais são: BNP <100 pg/ml; NT-proBNP <300 pg/ml; MR-proANP <120 pg/ml) torna elevada a suspeita de ICA como

diagnóstico, no entanto não é automaticamente confirmada visto que outras entidades cardíacas (ex. embolia pulmonar) e não cardíacas (ex. disfunção renal) podem se associar também a níveis elevados dos peptídeos natriuréticos. A literatura demonstra que estes biomarcadores são preditores independentes da mortalidade nos doentes admitidos com ICA e preditores de prognóstico utilizando os valores dos peptídeos natriuréticos medidos após o tratamento ou no momento de alta do episódio agudo (59,60).

Outras análises laboratoriais devem ser realizadas na avaliação de doentes com suspeita de ICA, uma das quais é a medição dos níveis plasmáticos de troponinas cardíacas. O aumento dos níveis circulantes de troponinas expressa dano cardíaco, e pensa-se que desempenham um papel importante na fisiopatologia da IC. Deve ser realizada a medição dos níveis séricos das troponinas cardíacas de alta sensibilidade (hsTN) em todos os doentes com possível diagnóstico de ICA, principalmente para detecção de SCA como precipitante da descompensação aguda da IC. A grande maioria dos doentes apresenta níveis plasmáticos elevados e muitas vezes não tem evidência de SCA, o que sugere que estes doentes possuem dano dos miócitos ou necrose. Os doentes com ICA com níveis de hsTN elevados estão associados a um pior prognóstico (61). Em estudos mais recentes surgiram novos biomarcadores, sendo o ST2 solúvel o mais promissor no fornecimento de informação prognóstica. Esta proteína é secretada pelas células endoteliais podendo estar envolvida no desenvolvimento da hipertensão e aterosclerose e conseqüentemente pensa-se desempenhar um papel importante na hipertrofia miocárdica e na fibrose (62). Outros marcadores foram identificados, como a galactina-3, que estudos contraditórios levaram a não recomendar o seu uso por rotina na monitorização de doentes com ICA e a pro-adrenomedulina é uma hormona peptídea com propriedades natriuréticas, vasodilatadoras e hipotensivas expressa em vários órgãos. Esta hormona na sua forma madura (MR-proADM) fornece informação prognóstica a curto prazo, mas encontra-se ainda em estudo.

A avaliação da procalcitonina, proteína envolvida nos processos inflamatórios especialmente de origem bacteriana, deve ser realizada nos doentes com suspeita de infecção como precipitante da ICA. Tendo a sua avaliação especial importância no diagnóstico diferencial de pneumonia nos doentes com dispneia e na orientação do tratamento antibiótico (63).

Laboratorialmente deve ser realizada também análises à função renal (creatinina, ureia e eletrólitos- sódio e potássio) no momento de admissão e durante o internamento para guia terapêutico. O agravamento a nível renal durante o desenvolvimento da ICA está associado a resultados mais adversos. Deve se também avaliar: função hepática que fornece informações prognósticas; hemograma uma vez que anemia é um precipitante da ICA e também fator de prognóstico independente (10); coagulação (D-dímero) em doentes com suspeita de embolia pulmonar; TSH quando suspeita de hipo- ou hipertireoidismo como fator precipitante e glicose.

4.6- Tratamento

Uma abordagem apropriada e agressiva da ICA melhora o prognóstico dos doentes (64). Atualmente a terapêutica é caracterizada pelo uso de diuréticos, oxigênio e vasodilatadores.

Como primeira linha, é recomendado fornecer oxigênio em doentes com $SpO_2 < 90\%$ ou com $PaO_2 < 60$ mmHg, durante o tratamento é fundamental avaliar o equilíbrio ácido-base e a SpO_2 . Não se deve usar em doentes sem hipoxemia devido a poder desencadear vasoconstrição e redução do débito cardíaca. A ventilação não invasiva com pressão positiva (BiPAP, CIPAP) deve ser considerada em doentes com stress respiratório ($FR > 25/min$, $SpO_2 < 90\%$) para reduzir o stress, a necessidade de intubação endotraqueal e a taxa de mortalidade (65). A entubação só será necessária quando ocorrer hipoxemia ($PaO_2 < 60$ mmHg), hipercapnia ($PaCO_2 < 50$ mmHg) e acidose ($ph < 7.35$) ou seja, quando não se consegue tratar apenas de forma não invasiva a insuficiência respiratória devido ao seu agravamento.

Em doentes com sinais/sintomas de congestão os diuréticos continuam a ser o pilar do tratamento, estes aumentam a excreção renal de sal e água e também apresentam um pequeno efeito vasodilatador. Consequentemente, conduzem a uma melhoria dispneia e a uma redução das pressões de enchimento intracardíacas. Na ICA os diuréticos usados como primeira linha são os diuréticos da ansa, furosemida e torsemida (66). A sua monitorização deve ser feita com avaliação dos sintomas, débito urinário, função renal e dos eletrólitos. É recomendada inicialmente a sua administração endovenosa, para que a diurese comece após cerca de 30 a 60 minutos, visto que inicialmente tem um efeito de venodilatação que reduz a congestão pulmonar e só depois é que se inicia a diurese. A dose recomendada, segundo as *guidelines*, deve ser pelo menos igual a dose oral utilizada pelos doentes com IC em casa, se for um doente sem história de uso de diuréticos deve se utilizar como dose 20-40 mg ev de furosemida (2). Na abordagem inicial dos doentes ICA hipertensiva, em combinação com os diuréticos da ansa podem ser utilizados vasodilatadores por via EV para alívio dos sintomas, principalmente da dispneia, em associação com a redução da congestão.

Os vasodiladores EV tem um duplo efeito, reduzem tónus venoso o que melhora a pré-carga auxiliando na redução da congestão pulmonar e reduzem o tónus arterial que leva a uma redução da pós carga. Devido aos seus efeitos a sua utilização deve ser considerada em doentes com PAS > 90 mmHg (ICA hipertensiva). Os diuréticos EV usados são: nitroglicerina, nitroprussiato, dinitrato de isossorbida e o neseritide. (67)

A nitroglicerina é usada preferencialmente em doentes com SCA e deve se iniciar com a dose de 10-20 $\mu g/min$ e aumenta-se gradualmente até o máximo de 200 $\mu g/min$ até alívio dos sintomas. O nitroprussiato é um vasodilatador potente e rápido que se inicia na dose de 0.3 $\mu g/Kg/min$ e pode se aumentar até 5 $\mu g/Kg/min$, a grande preocupação na utilização

deste diurético é a sua toxicidade quando a dose é superior a 3 µg/Kg/min e é utilizado por mais de 72 horas em doentes com falha renal ou hepática (68). Dinitrato de isossorbida inicia-se com 1 mg/h até cerca de 10 mg/h. O neseritide é a forma recombinante do peptídeo natriurético que atua principalmente na redução da pressão de enchimento do VE (9). Este diurético não é comercializado em Portugal e alguns estudos revelaram que este não influencia o prognóstico dos doentes, em que não aumenta nem diminui a mortalidade. Para além disso não apresenta efeitos significativos na dispneia. Assim não é recomendado como rotina nos doentes com ICA (69). Durante a utilização dos diuréticos é de extrema importância realizar a monitorização da pressão arterial de forma a evitar hipotensão, que se associa a piores resultados e é o principal efeito adverso.

Na ICA hipotensiva, com um quadro clínico de má perfusão periférica devido a uma redução severa do débito cardíaco podem ser usados agentes inotrópicos (70). No entanto nos doentes em que a hipovolemia é a causa subjacente da ICA hipotensiva não existe recomendação para o seu uso. Os agentes inotrópicos de curta ação (por exemplo, dobutamina, dopamina, levosimendano, milrinona, enoximona) em doentes com PAS <90 mmHg e/ou sinais e sintomas de hipoperfusão aumentam o débito cardíaco, a pressão arterial e melhoram a perfusão periférica. A dobutamina é um agonista β- adrenérgico, administrada na dose de 2-20 µg/kg/min, que tem um efeito inotrópico positivo e também vasodilatador e que apresenta menos efeitos adversos a nível renal que a milrinona. Alguns estudos constataram que em doentes com ICA com história prévia de tratamento crónico com β bloqueantes orais o levosimendano é preferível que dobutamina (71). O levosimendano (sensibilizador do cálcio) é um agente inotrópico positivo e também vasodilatador e cardioprotetor que apresentou melhores resultados que a dobutamina em relação a mortalidade doentes com ICA (72). Segundo as *guidelines* da ESC deve ser considerado em situações sem hipotensão severa. A milrinona, tal como a enoximona, é um inibidor da fosfodiesterase tipo III que é usado como terapêutica de manutenção em associação a um β bloqueante, que reduz os efeitos arritmogénicos adversos da milrinona.

Em doentes com hipotensão grave deve ser considerado a utilização de vasopressores, noradrenalina ou dobutamina em altas doses (>5µg/Kg), devido ao seu efeito vasoconstritor arterial periférico que lhes permite aumentar a pressão arterial e redistribuir o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais. Quando comparados os agentes como vasopressores foi comprovado que não existe diferença na mortalidade nos doentes com choque cardiogénico. No entanto a dopamina apresentou mais efeitos adversos arritmogénicos que a noradrenalina. (73) É assim recomendado a monitorização dos doentes com ECG e também pressão arterial quando são usados agentes inotrópicos e vasopressores.

Outras medicações que podem ser necessárias são a digoxina e/ou beta bloqueantes em doentes com fibrilação auricular, precipitante e causa comum da ICA, para controlo da frequência ventricular. Os opioides podem ser considerados em doentes dispneicos e com elevada ansiedade mas deve ser feito de forma cautelosa.

Na terapêutica dos doentes com ICA deve ser também incluída a profilaxia da trombose venosa profunda e embolia pulmonar com heparina de baixo peso molecular em doentes não anti coagulados e sem contra indicações.

Quando os doentes com congestão não respondem ao tratamento com os diuréticos da ansa pode se considerar remover volume do plasma através de uma membrana semipermeável devido ao gradiente de pressão transmembrana, processo chamado ultrafiltração (66). Em doentes com sobrecarga de volume refratária com oligúria, hipercaliemia ($k^+ > 6,5$ mmol/L), acidemia (pH < 7.2), ureia plasmática > 25 mmol/L e creatinina > 3,4 mg/Dl deve ser considerar realizar diálise (2).

Um dos espectros clínicos na ICA é o choque cardiogénico, nestes doentes pode ser necessário um suporte mecânico circulatório para restaurar a perfusão dos tecidos enquanto ocorre a recuperação ventricular. (74) A forma mais comum de suporte mecânico circulatório é a angioplastia com balão intra-aórtico que tem indicação antes da correção cirúrgica de anomalias estruturais cardíacas, na miocardite fulminante, na ICA descompensada sem resposta aos agentes inotrópicos, e em pacientes com isquemia cardíaca ou EAM antes, durante ou após a revascularização percutânea ou cirúrgica. Outro tipo de suporte são os dispositivos de assistência ventricular, que dão suporte ao VE ou ao VD ou aos dois ventrículos.

Após o tratamento os doentes com ICA só podem receber alta quando estiverem estabilizados hemodinamicamente, euvolémicos com medicação oral e com função renal estável há pelo menos 24 horas.

As novas *guidelines* de ESC definiram um novo algoritmo para a orientação terapêutica dos doentes com suspeita de ICA, com base inicialmente na avaliação hemodinâmica à cabeceira do doente, estabelecendo o perfil clínico (Figura II). (2)

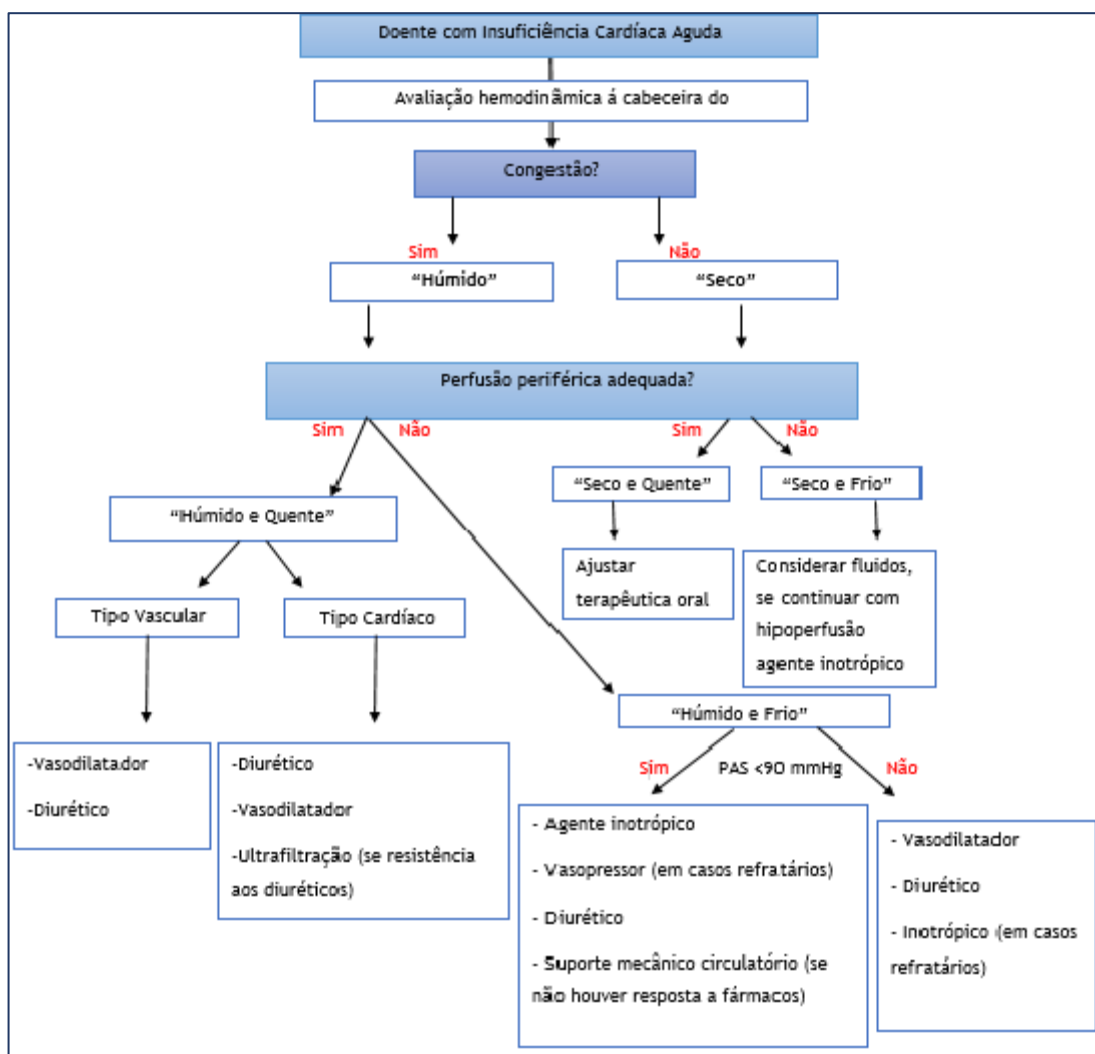


Figura II- Algoritmo de orientação terapêutica com base nas *guidelines* da ESC. (2)

4.7- Prognóstico

Embora nos últimos anos tenham surgido vários avanços na avaliação e tratamento da ICA, os seus portadores continuam a apresentar um prognóstico reservado.

A principal entidade associada a ICA é a SCA, tanto em homens como em mulheres. Diversos estudos constataram que os doentes com ICA que possuem como fator precipitante um SCA apresentam um pior prognóstico que os doente que tem fatores precipitantes de causa não isquémica. Em estudo de análise dos fatores preditores de mortalidade em doentes

com disfunção ventricular esquerda constatou-se que a etiologia isquêmica é um fator preditor de mortalidade independente (41).

A hipertensão arterial é também considerada um fator precipitante cardíaco da ICA, que interage com a SCA, aumentando o risco de desenvolver IC. Pela avaliação clínica constata-se que os doentes que manifestam hipotensão (PAS <90 mmHg) associam-se a um pior prognóstico do que os doentes admitidos com elevada pressão sistólica, que se associam a melhores resultados (46).

Ainda dentro das co-morbilidades cardíacas, a fibrilação auricular é a arritmia precipitante da ICA mais frequente. Quando presente esta entidade clínica aumenta o risco de complicações tromboembólicas (principalmente AVC) e agravamento da capacidade cardíaca com conseqüente agravamento dos sintomas da IC. Verifica-se que os doentes com IC incidente precipitada por FA apresentam um prognóstico melhor que os doentes com IC crônica estabilizada em que ocorre FA de novo.

A síndrome cardio-renal é uma co-morbilidade não cardíaca, que tem sido crescentemente reconhecida como uma complicação da ICA. Desde o início do quadro de ICA os doentes podem apresentar uma função renal anormal que contribui para aumento da morbidade e mortalidade. Quando esta entidade se associa a ICA o prognóstico dos doentes é mais adverso.

A anemia é uma co-morbilidade comum da ICA, que conduz a uma redução do estado funcional, piora da qualidade de vida do doente, a uma tendência crescente de hospitalizações e a um aumento da mortalidade.

5- Conclusão

A Insuficiência Cardíaca Aguda é caracterizada por um conjunto de sintomas e sinais típicos que ocorrem de forma súbita ou sofrem um agravamento em doentes com história anterior de Insuficiência Cardíaca. Esta entidade nosológica é uma das principais causas de hospitalização em indivíduos com mais de 65 anos e conduz a elevados custos a nível da saúde. Apesar de todos os avanços no diagnóstico e tratamento realizados esta continua a associar-se a uma elevada morbidade e mortalidade. (35)

A Insuficiência Cardíaca é vista como uma síndrome clínica heterogénea que tem na sua base um conjunto de mecanismos fisiopatológicos complexos ainda pouco compreendidos. O melhor conhecimento destes permitirá uma melhor compreensão dos fenómenos clínicos e por sua vez um melhor guia terapêutico dos doentes com suspeita de ICA.

As novas *guidelines* da ESC 2016 para a Insuficiência Cardíaca Aguda enunciaram uma nova classificação clínica, realizada á cabeceira do doente, que caracteriza os doentes com suspeita de ICA em um determinado perfil clínico segundo a presença ou ausência de sinais e sintomas de congestão e hipoperfusão. Esta nova abordagem inicial permite uma monitorização clínica e terapêutica mais apropriada e eficaz dos doentes.

O pilar do diagnóstico da ICA são as manifestações clínicas, no entanto devido a serem pouco específicas e manifestarem-se em outras doenças é crucial realizar exames complementares, como análise dos biomarcadores. Os peptídeos natriuréticos são marcadores que se encontram bem estudados e validados sendo considerados o Gold standard no diagnóstico da ICA. Outros marcadores devem ser obtidos analiticamente como as troponinas cardíacas de alta sensibilidade, que se demonstraram ser marcadores da presença de isquemia cardíaca, precipitante da ICA. Outros marcadores cardíacos estão a surgir como sST2 solúvel, que aparece em alguns estudos como um marcador promissor, não só por acrescentar informação prognóstica mas também por fornecer informação sobre o risco durante a hospitalização. Visto ser um marcador promissor na abordagem dos doentes com ICA é importante a sua utilização ser expandida a nível hospitalar uma vez que a sua medição laboratorial é ainda limitada apenas a alguns laboratórios. Um marcador secretado por macrófagos ativados que surgiu é a galectina-3, o seu uso não é ainda recomendado e são necessários estudos para determinar o seu valor prognóstico na ICA. A pro-adrenomedulina ainda necessita de mais estudos para ser determinado o seu papel na monitorização terapêutica de ICA (62).

O tratamento farmacológico da ICA continua a basear-se no uso de diuréticos ev ou em combinação com vasodilatadores e oxigénio. Os vasodilatores ev são a seguir aos diuréticos os agentes mais utilizados apesar de ainda não haver uma evidência robusta dos seus benefícios. O ulatiride é um novo peptídeo natriurético como efeitos de vasodilatação

que esta ser alvo de estudo em doentes com ICA, dois estudos já demonstraram efeitos a nível hemodinâmico e sintomático.(51) Em situações de hipotensão e hipoperfusão, quadro clínico de choque cardiogénico pode ser necessário o uso de agentes inotrópicos (por exemplo a dobutamina).

Ainda não existe cura para a insuficiência cardíaca mas muitos casos podem ser prevenidos. A prevenção da insuficiência cardíaca deve-se tornar uma preocupação a nível mundial, visto ser uma doença com taxas de mortalidade e morbilidade elevadas e com tendência a aumentar em termos de prevalência.

Referências Bibliográficas

1. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. 2016;6(January):187-214.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
3. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute Heart Failure : Epidemiology , Risk Factors , and Prevention. 2015;68(3):245-8.
4. Mentz RJ, O'Connor CM. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015;13(1):28-35. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2015.134>
5. Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, Gheorghiade M, Swedberg K, Califf RM, et al. Hemodynamic Profiles of Advanced Heart Failure: Association With Clinical Characteristics and Long-term Outcomes. *J Card Fail* Vol 7 No 2 2001. 2001;7(2):105-13.
6. Harjola V-P, Mullens W, Banaszewski M, Bauersachs J, Brunner-La Rocca H-P, Chioncel O, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017;19(7):821-36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.872>
7. Ahmed A, Allman RM, Aronow WS, DeLong JF. Diagnosis of heart failure in older adults: Predictive value of dyspnea at rest. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004;38(3):297-307.
8. 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 Emergenc. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2015;17(6):544-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25999021>
9. Di Somma S, Magrini L. Drug Therapy for Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(8):706-13.
10. Alonso-Colmenares MG, Herranz JF, Lucena MJ, Remartínez SG. Insuficiencia cardíaca aguda. *Med* [Internet]. 2015;11(87):5201-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2015.09.013>

11. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev.* 2006;11(2):95-107.
12. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* [Internet]. 2007;93(9):1137-46. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2003.025270>
13. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Hear Fail* [Internet]. 2014;1(1):4-25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ehf2.12005>
14. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: The prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52.
15. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014;171(3):368-76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.028>
16. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: The EPICA study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(4):531-9.
17. Direção-Geral da Saúde. Portugal: Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números - 2015. *Saúde em Números* [Internet]. 2015;92. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-cerebro-cardiovasculares-em-numeros-201511.aspx>
18. Laukkanen A, Ikaheimo M, Luukinen H. Practices of clinical examination of heart failure patients in primary health care. *Cent Eur J Public Heal.* 2006;14(Czech Republic PT-Journal Article PT-Research Support, Non-U.S. Gov't LG-English DC-20060711 OVID MEDLINE UP 20151216):86-9.
19. Ahmed A. Clinical Manifestations, Diagnostic Assessment, and Etiology of Heart Failure in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(1):11-30.
20. Collection D. and a Third Heart Sound in Patients With Heart Failure. 2001;345(8):574-81.
21. Morais H, Mota T, Matias F, Costa C. Appendix: EPICA Investigators and Steering Committee. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2004;6(6):821-2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejheart.2004.09.002>
22. Ekman I, Cleland JGF, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(5):699-703.

23. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;62(16):e147-239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>
25. Ouzounian M, Lee DS, Liu PP. Diastolic heart failure : mechanisms and controversies. 2008;5(7):375-86.
26. McMurray JJ V. *Systolic Heart Failure*. 2010;
27. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.83>
28. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of Diastolic Heart Failure. 2005;47(5):320-32.
29. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. 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* [Internet]. 2006;47(1):76-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.022>
30. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: Definition and classification. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):87-90.
31. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):91-5.
32. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and Clinical Presentation of Acute Heart Failure. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2015;68(4):331-7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585715000523>
33. Gheorghide M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA, et al. Acute heart failure syndromes: Current state and framework for future research. *Circulation*. 2005;112(25):3958-68.
34. 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* [Internet]. 2010;144(2):175-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.04.003>

35. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;1-8.
36. Gheorghiade M, Pang PS. Acute Heart Failure Syndromes. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2009;53(7):557-73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.041>
37. Ahmed A, Allman RM, Fonarow GC, Love TE, Zannad F, Dell'Italia LJ, et al. Incident Heart Failure Hospitalization and Subsequent Mortality in Chronic Heart Failure: A Propensity-Matched Study*. *J Card Fail.* 2008;14(3):211-8.
38. Kakouros SN, Kakouros NS. Clinical Assessment in Acute Heart Failure. *Hell J Cardiol.* 2015;56(February):285-301.
39. 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 [Internet].* 2003;41(10):1797-804. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00309-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00309-7)
40. Flaherty JD, Bax JJ, Luca L De, Rossi JS, Davidson CJ, Filippatos G, et al. Acute Heart Failure Syndromes in Patients With Coronary Artery Disease Early Assessment and Treatment. *JAC [Internet].* 2009;53(3):254-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.072>
41. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. 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.
42. Greenberg G, Cohen E, Garty M, Iakobishvili Z, Sandach A, Behar S, et al. Outcomes of acute heart failure associated with acute coronary syndrome versus other causes. *Acute Card Care [Internet].* 2011;13(2):87-92. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=21526917%5Cnhttp://nhs5531173.on.worldcat.org/atoztitles/link?sid=OVID:medline&id=pmid:21526917&id=doi:10.3109/17482941.2011.567284&issn=1748-2941&isbn=&volume=13&issue=2&spage=8>
43. Bart BA, Shaw LK, McCants CB, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(4):1002-8.
44. Beohar N, Erdogan AK, Lee DC, Sabbah HN, Kern MJ, Teerlink J, et al. Acute Heart Failure Syndromes and Coronary Perfusion. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(1):13-6.

45. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):847-54.
46. Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, Connor CMO, Stough WG, Yancy CW, et al. Systolic Blood Pressure at Admission , Clinical Characteristics , and Outcomes in. *Jama*. 2006;296(18):2217-26.
47. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2725-36.
48. Damman K, Voors AA, Navis G, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Current and novel renal biomarkers in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2012;17(2):241-50.
49. Sheerin NJ, Newton PJ, Macdonald PS, Leung DYC, Sibbritt D, Spicer ST, et al. Worsening renal function in heart failure: The need for a consensus definition. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014;174(3):484-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.04.162>
50. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, Von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(11):827-34.
51. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):471-82.
52. Sánchez-Marteles M, Rubio Gracia J, Giménez López I. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda: un mundo por conocer. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2016;216(1):38-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.010>
53. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a Novel Symptom of Advanced Heart Failure: Bendopnea. *JACC Hear Fail*. 2014;2(1):24-31.
54. Auer J. What does the liver tell us about the failing heart? *Eur Heart J*. 2013;34(10):711-4.
55. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde M-F, Kivikko M, Laribi S, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2013;34(10):742-9. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehs332>
56. Pang PS. Acute Heart Failure Syndromes: Initial Management. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2011;29(4):675-88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2011.08.004>

57. Tromp J, Khan MAF, Klip IJT, Meyer S, de Boer RA, Jaarsma T, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017;6(4):e003989. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/JAHA.116.003989>
58. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* [Internet]. 2001;111(4):274-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11566457>
59. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: A systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):453-70.
60. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1943-50.
61. Felker GM, Mentz RJ, Teerlink JR, Voors AA, Pang PS, Ponikowski P, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: Insights from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1262-70.
62. Mallick A, Januzzi JL. Biomarkers in Acute Heart Failure. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2015;68(6):514-25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585715001164>
63. Maisel A, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):278-86.
64. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, Lejemtel TH, et al. 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.
65. Park M, Sangean MC, Volpe M de S, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema*. *Crit Care Med* [Internet]. 2004;32(12):2407-15. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200412000-00007>

66. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(24):2145-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.910>
67. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;(8). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005151.pub2>
68. Elkayam U, Janmohamed M, Habib M, Hatamizadeh P. Vasodilators in the management of acute heart failure. *Crit Care Med* [Internet]. 2008;36(Suppl):S95-105. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKP TLP:landingpage&an=00003246-200801001-00013>
69. Werns SW. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Yearb Crit Care Med*. 2012;2012:27-9.
70. Joseph SM, Cedars AM, Ewald GA, Geltman EM, Mann DL. Acute decompensated heart failure: contemporary medical management. *Tex Heart Inst J* [Internet]. 2009;36(6):510-20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2801958&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
71. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, et al. Levosimendan vs. dobutamine: Outcomes for acute heart failure patients on β -blockers in Survive. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):304-11.
72. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, Senard JM, Despas F. Pharmacology of levosimendan: Inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):341-9.
73. Joseph, F. Dingman MD. *The New England Journal of Medicine* Downloaded from nejm.org at The University Of Illinois on November 11, 2014. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights res. 2010;285:617.
74. Placido R, Mebazaa A. Nonpharmacological Management of Acute Heart Failure. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):794-802.