

Novas tendências no diagnóstico, terapêutica e prognóstico da insuficiência cardíaca aguda

New trends for the diagnosis, management and establishing the prognosis in acute heart failure

Samuel Almeida, Luiz Menezes Falcão

Resumo

A insuficiência cardíaca aguda é uma síndrome que tem um significado epidemiológico cada vez maior a nível mundial.

A correcta abordagem desta entidade implica um diagnóstico célere e uma terapêutica bem estruturada. A utilização do doseamento dos péptidos natriuréticos na prática clínica possibilita um diagnóstico e uma introdução da terapêutica mais precoces e, conseqüentemente, melhor prognóstico. A nível terapêutico a evolução não é tão significativa. Com efeito, os diuréticos de ansa e os vasodilatadores permanecem como a melhor opção terapêutica nestes doentes. Quanto aos últimos fármacos introduzidos na prática clínica, a utilização de levosimendan e nesiritide está condicionada pelas dúvidas relativamente ao seu perfil de segurança, enquanto que o tolvaptan demonstrou uma utilidade limitada. Melhores resultados foram conseguidos com a introdução da ultrafiltração e de unidades de tratamento especializadas, embora, por imperativos de ordem prática, a sua utilização seja restrita.

A doença tem um prognóstico sombrio. Na tentativa de estratificar o risco de complicações nestes doentes e identificar aqueles que podem beneficiar de uma abordagem terapêutica mais agressiva, foram estudados diversos factores de ordem clínica, destacando-se a função renal, e diversos biomarcadores (os péptidos natriuréticos, a proteína ST2, as troponinas e a galectina).

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, péptidos natriuréticos, ultrafiltração, nesiritide, levosimendan, antagonistas da hormona anti-diurética, antagonistas da adenosina, proteína ST2, troponinas.

Abstract

Acute heart failure is a worldwide public health problem and a growing cause of hospitalization.

The correct approach to this disease implies a fast diagnosis and a well structured therapy. The introduction of natriuretic peptides in the clinical practice allowed a quicker diagnosis, less delay to start treatment and lower mortality for inpatients. In terms of therapy there has been no significant progress. As a matter of fact, loop diuretics and vasodilator agents are still the mainstay of therapy in this situation. The new drugs introduced in the clinical practice had their use limited by concerns regarding their safety, like nesiritide and levosimendan, or their efficacy, like tolvaptan. Both ultrafiltration and specialized heart failure units had a better outcome but their implementation has been limited due to logistic problems.

The disease has a somber prognosis. In order to stratify the risk whilst determining which patients will benefit from aggressive therapy, several clinical factors, especially renal impairment, and several biomarkers, like natriuretic peptides, ST2 protein, troponins and galectina, have been studied.

Key words: Heart failure, natriuretic peptides, ultrafiltration, nesiritide, levosimendan, anti-diuretic hormone antagonists, adenosine antagonists, ST2 protein, troponins.

INTRODUÇÃO

A Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) define, nas suas recomendações, a insuficiência cardíaca aguda (ICA) como um rápido aparecimento ou agravamento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca

(IC) necessitando de terapêutica urgente, quer se trate de um primeiro episódio ou da descompensação de IC crónica.¹

A IC constitui um problema de saúde pública com importância crescente no mundo inteiro.² Nos Estados Unidos da América, entre 1979 e 2004, o número de internamentos por IC mais do que duplicou, co-existindo com um aumento na prevalência de IC nos doentes internados por outro motivo.³ Na Europa, a SEC estima que 4% da população tenha IC ou disfunção ventricular assintomática.¹ Em Portugal, o estudo EPICA (Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca e

Serviço de Medicina I C do Hospital de Santa Maria, Lisboa
Recebido para publicação a 29.06.10
Aceite para publicação a 02.04.11

Aprendizagem) estimou em 4,36% a prevalência da insuficiência cardíaca entre a população portuguesa com mais de 25 anos que frequenta os cuidados de saúde primários.⁴

Segundo o registo do *OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure)*, a média de idade da população internada por ICA é de 73 anos e 52% são mulheres.⁵ Um estudo realizado no hospital São Francisco Xavier verificou que, no universo dos doentes internados nesta instituição por ICA, a média de idade era de $74,6 \pm 14$ anos, 52% dos quais eram mulheres.⁶

Para além da elevada mortalidade e morbilidade, esta patologia acarreta um elevado consumo de recursos, 1-2% da totalidade do orçamento anual para a saúde, nos países desenvolvidos. Os internamentos hospitalares correspondem a 70% dos gastos com a IC, pelo que, a correcta abordagem dos doentes internados e a prevenção dos internamentos são de extrema importância.¹

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de ICA baseia-se nos sinais e sintomas clínicos. Para além da história clínica e do exame objectivo, as recomendações da SEC preconizam os seguintes exames complementares: ECG, radiografia de tórax, gasimetria arterial e análises de sangue venoso (hemograma, ionograma, ureia, creatinina, glicose, albumina, transaminases e INR).¹ Estes exames são considerados apropriados para a investigação clínica dos doentes com suspeita de ICA, recebendo uma recomendação de classe I, embora com um nível de evidência C.¹ O doseamento de biomarcadores, nomeadamente dos péptidos natriuréticos, também contribui para estabelecer o diagnóstico de ICA em doentes com dispneia.⁷

Análises Laboratoriais

As análises laboratoriais são relevantes, sobretudo, na investigação de co-morbilidades, como a insuficiência renal ou a anemia. Os biomarcadores ajudam a estabelecer o diagnóstico e a gravidade da ICA.

Anemia

A anemia é uma co-morbilidade comum na IC. Os primeiros estudos sobre a anemia na IC foram realizados em doentes com IC crónica seguidos em ambulatório.

Na IC crónica, alguns estudos estimaram a prevalência de anemia entre 12 e 55,6%.^{8,9} Os mesmos

estudos verificaram a existência de uma associação entre a prevalência de anemia e a gravidade da IC avaliada pela classe da *New York Heart Association (NYHA)*. A prevalência de anemia era muito superior nos doentes na classe IV que nos doentes em classe I.^{8,9}

No contexto de ICA, dados do registo *OPTIMIZE-HF* estimam a prevalência de anemia (definida como valores de hemoglobina inferiores a 10,7 g/dL à entrada) em 25%. Dos doentes, 51,2% apresentavam valores de hemoglobina inferiores a 12,1 g/dL. A idade mais avançada, sexo feminino, raça negra, história progressiva de IC e hospitalização nos últimos 6 meses eram algumas das variáveis associadas a valores mais baixos de hemoglobina. Prevalência superior de HTA, lesão renal aguda, doença renal crónica em hemodiálise e diabetes mellitus (DM) foram observados nos doentes cujos valores de hemoglobina eram baixos. Valores reduzidos de hemoglobina estavam associados a hospitalizações mais longas, maior mortalidade intra-hospitalar (de causa cardíaca ou outra) e nos primeiros 60 a 90 dias após a alta e maior necessidade de re-hospitalização.¹⁰

Etiologias propostas para a anemia dos doentes com IC incluem a hemodiluição, a supressão da medula óssea por citocinas inflamatórias, as alterações da função renal, a deficiência de ferro e efeitos iatrogénicos.

Com o intuito de esclarecer a etiologia da anemia na ICA, Nanas et al.¹¹ estudaram uma população de 37 doentes anémicos internados por IC avançada descompensada. Nesta população, 27 doentes (73%) apresentavam anemia ferropénica, dois apresentavam (5,4%) hemodiluição, um apresentava anemia induzida pelo enalapril (2,7%) e os restantes sete doentes (18,9%) tinham anemia por doença crónica. Apenas dois dos 27 doentes cujo mielograma revelou anemia ferropénica apresentavam valores baixos de ferritina, sugerindo que, sem a realização de mielograma, a importância de anemia ferropénica pode ser subestimada.¹¹

Androne et al. estimaram a prevalência de hemodiluição nos doentes com IC crónica em 56%, mais de metade dos quais não apresentavam sinais ou sintomas sugestivos de congestão.¹² A predominância de hemodiluição nos doentes com IC foi, muito provavelmente, subestimada por Nanas et al. uma vez que a determinação da massa eritrócitária foi realizada, apenas, nos doentes sem anemia ferropénica.

Péptidos natriuréticos

Os principais biomarcadores utilizados no diagnóstico de ICA são os péptidos natriuréticos (PN), *BNP* (Brain Natriuretic Peptide) e *NT-proBNP* (*N-Terminal proBNP*).

O *BNP* é libertado, juntamente com quantidades equimolares de *NT-proBNP*, em resposta a diversos estímulos, entre os quais se destacam a dilatação ventricular e a distensão vascular, resultantes da sobrecarga de volume.¹³

Em circulação, o *BNP* exerce os seus efeitos através da ligação a um receptor de membrana, o *NPR-A* (*Natriuretic Peptide Receptor-A*), com subsequente elevação do cGMP celular. O *BNP* apresenta propriedades vasodilatadoras, natriuréticas, diuréticas, lusitrópicas, supressoras do crescimento e anti-inflamatórias.¹⁴ A degradação do *BNP* é realizada pela filtração e excreção renal, pelo *NPR-C* (um receptor de membrana) e por endopeptidases neutras.¹³

O *NT-proBNP* não apresenta qualquer efeito biológico. Em comparação com o *BNP*, o *NT-proBNP* possui uma semi-vida mais longa, maiores níveis em circulação e maiores variações com as alterações na função renal. Contudo, não existindo diferenças clínicas de relevo entre estes dois péptidos, a sua utilidade é semelhante na prática clínica.¹³

O *Breathing Not Properly Multinational Study* (*BNPMS*), demonstrou, pela primeira vez, a utilidade do *BNP* no diagnóstico de ICA.^{7,15} Em doentes com dispneia no serviço de urgência (SU), os níveis sanguíneos deste péptido permitem, com um elevado valor preditivo, distinguir dispneia de causa pulmonar ou cardíaca, aumentando a probabilidade de diagnóstico correcto de ICA.

Em doentes com dispneia, valores de *BNP* inferiores a 100 pg/dL apresentam um elevado valor preditivo negativo para ICA, enquanto que valores de *BNP* superiores a 400-500 pg/dL sugerem, com um elevado valor preditivo positivo, uma origem cardíaca para a dispneia.¹⁶ Posteriormente, demonstrou-se que a utilização deste péptido poderia acelerar o diagnóstico, melhorar o tratamento e reduzir custos.^{13,17}

O *PRIDE* (*N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*)¹⁸ duplicou estes resultados para o *NT-proBNP*, estabelecendo 300 pg/mL como o valor limite mais apropriado para a exclusão do diagnóstico de ICA. Valores de *NT-proBNP* acima dos 450 e 900 pg/mL, em doentes com idade abaixo e acima dos 50 anos respectivamente,

apresentavam boa especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de ICA.

A idade avançada, o sexo feminino e a raça negra foram associados a valores de PN mais elevados, mesmo sem IC detectável, pelo que, devem ser tidos em conta na avaliação dos níveis dos PN afim de estimar a probabilidade de ICA.^{13,19,20}

Pelo contrário, o Índice de Massa Corporal (IMC) correlaciona-se inversamente com o *BNP*. Esta relação inversa já foi verificada em indivíduos saudáveis, em doentes com IC crónica e em doentes com dispneia no serviço de urgência, não interferindo com a acuidade diagnóstica do *BNP*. Todavia, não há consenso sobre se o mesmo se verifica para o *NT-proBNP*.²¹

A disfunção ventricular esquerda, a IC prévia, a insuficiência renal, as síndromes coronárias agudas, as doenças pulmonares (síndrome de dificuldade respiratória do adulto, doença pulmonar com IC direita), o tromboembolismo pulmonar, os estados de alto débito (sepsis, cirrose, hipertiroidismo) e a fibrilhação auricular, foram associados à elevação moderada dos níveis dos PN. Existe, portanto, uma “zona cinzenta” (entre 100 e 500 pg/mL de *BNP* e de 300 a 900 pg/mL de *NT-proBNP*, nos doentes entre 50 e 75 anos) onde os níveis sanguíneos dos PN estão aumentados mas não o suficiente para, perante um doente com dispneia, estabelecer o diagnóstico de ICA.¹³

Devido à extrema variabilidade dos valores dos PN e à sua correlação com as múltiplas variáveis e patologias atrás descritas, as recomendações da ESC¹ e alguns autores²² defendem que a utilização deste péptido tem melhores resultados quando os seus valores são analisados de forma contínua e não dicotómica (positivo/negativo), assim sendo, quanto mais elevados os valores dos PN maior a probabilidade de ICA.²²

A função renal também se correlaciona com os péptidos natriuréticos, acarretando um aumento das concentrações plasmáticas de ambos os péptidos natriuréticos.^(23,24,25) A TFG (taxa de filtração glomerular) é um factor preditivo independente dos níveis de PN em doentes com e sem ICA.^{25,26,27}

Estudos realizados por van Kimmenade et al., em doentes hipertensos, e Tsutamoto et al., em doentes com ICA, demonstram que, mesmo em doentes com insuficiência renal, a função cardíaca permanece como factor preditivo independente dos valores dos PN.^{25,27} Posto isto, e dado que o aumento dos péptidos natriuréticos na insuficiência renal não é, por norma, suficiente para que seja cruzado o limiar diagnóstico

de ICA,²⁶ os valores de PN elevados mantêm, nos doentes com insuficiência renal, elevada especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de ICA.

A utilidade dos PN na prática clínica foi comprovada num estudo baseado no registo *ADHERE* (*Acute Decompensated Heart Failure Nacional Registry*). Este estudo demonstrou que o atraso na determinação de BNP e, consequentemente, no início da terapêutica se associava a um pior prognóstico, nomeadamente, maior tempo de permanência no SU, internamentos mais prolongados, menor percentagem de doentes com alta assintomáticos, maior taxa de internamentos na UCI e maior mortalidade.¹⁷

Outros testes de diagnóstico

Meios complementares de diagnóstico facilmente acessíveis, tais como a radiografia do tórax, postero-anterior e perfil, e o ECG podem ser úteis no diagnóstico de ICA, na correcta caracterização do estado geral do doente e na pesquisa da causa de descompensação.¹ O ecocardiograma/doppler é o método de diagnóstico mais relevante na avaliação da presença e etiologia da IC, permitindo, de forma rápida e pouco dispendiosa, verificar as dimensões e função cardíaca. A sua utilização é essencial para a correcta apreciação das alterações cardíacas estruturais e funcionais subjacentes à insuficiência cardíaca aguda, fornecendo informações com importantes implicações terapêuticas e prognósticas. A fracção de ejeção, a fracção de encurtamento e a massa ventricular esquerda são alguns dos parâmetros com importância prognóstica fornecidos pela ecocardiografia.²⁸

ABORDAGEM DO DOENTE

Na ICA, a abordagem urgente contempla três aspectos em simultâneo:

- Estabilização clínica e hemodinâmica;
- Avaliação diagnóstica precoce (fortemente assente na realização de ecocardiografia, com determinação da etiologia da IC e do motivo de descompensação);
- Tratamento definitivo, quando possível.²⁹

O tratamento da ICA foi desenvolvido de forma empírica, alguns dos fármacos utilizados foram testados noutros contextos clínicos, presumindo-se eficácia semelhante em doentes com ICA. As fases de tratamento podem ser divididas em três.²⁹

Primeira fase: tratamento urgente

Os principais objectivos desta fase são: estabelecer

rapidamente o diagnóstico, identificar a etiologia e os factores precipitantes da insuficiência cardíaca e tratar as alterações que ponham em risco a vida. Nesta fase, a avaliação e tratamento devem ocorrer em paralelo.²⁹

Em doentes com ICA, a utilização de morfina pode permitir alívio da dor, da ansiedade e da dispneia, tornando o doente mais colaborante.¹ No entanto, a utilização do registo *ADHERE* permitiu associar a administração deste fármaco a maior necessidade de inotrópicos (e início mais precoce dos mesmos) e a maior taxa de utilização de ventilação mecânica, reanimação cardio-pulmonar, cateterização cardíaca e hemodiálise. A utilização de morfina foi ainda associada a aumento de mortalidade numa análise multivariada.³⁰

A utilização de oxigénio está recomendada em doentes com hipoxémia (saturação O₂ <95%), embora esta medida não tenha sido amplamente estudada (recomendação de classe I, nível de evidência C nas recomendações da SEC). Quando necessário, este deve ser instituído com brevidade. A utilização de sistemas de ventilação não invasiva pode trazer vantagens, devendo ser considerada nos doentes que não se encontrem em choque cardiogénico nem tenham insuficiência cardíaca direita.

Para o tratamento da ICA propriamente dita, a estratégia terapêutica passa pelo controlo da pressão arterial, da retenção de líquidos e da função renal. Os vasodilatadores e os diuréticos, sobretudo os diuréticos de ansa, são os fármacos mais utilizados.

Os vasodilatadores melhoram a pós-carga e a pré-carga, favorecendo a função cardíaca e renal. Estão indicados como terapêutica de primeira linha em doentes hipertensos na admissão (maioria dos doentes), com edema pulmonar e naqueles em que o débito cardíaco, embora baixo, não condiciona hipotensão.¹

O tratamento da hipotensão assenta, primariamente, na pesquisa da sua etiologia e correcção da mesma. Os fármacos inotrópicos devem ser reservados para os doentes com indicação estrita para tal, devendo ser suspensos assim que deixem de ser necessários.¹ Para corrigir o excesso de volume e a congestão pulmonar são empregues diuréticos de ansa. Embora a correcção do excesso de volume tenha efeitos favoráveis na sintomatologia e no prognóstico, a utilização de diuréticos pode induzir alterações electrolíticas, activação neurohormonal e agravamento da função renal.³¹ Os efeitos secundários dos diuréticos de ansa levaram à procura de alternativas, como a ultrafiltração.^{1,31}

No contexto de ICA, cerca de 29% dos doentes apresentam alterações da função renal,³² que podem, muitas vezes, ser revertidas pelo tratamento da insuficiência cardíaca.

A diminuição da função renal na ICA foi, durante muitos anos, associada à hipoperfusão renal. Estudos recentes sugerem que a pressão intra-abdominal e a pressão venosa central se correlacionavam mais estreitamente com a diminuição da TFG do que a hipoperfusão renal.^{33,34,35}

As novas informações sobre a fisiopatologia da insuficiência renal na ICA não levaram, ainda, a alterações na abordagem desta complicação, consequentemente, os diuréticos de ansa mantêm um papel preponderante no aumento do débito urinário nesta patologia.^{1,28} Para além do tratamento da ICA, deve ser efectuado o controlo de precipitantes ou factores que perturbem a hemodinâmica, como a hipertensão, a isquémia e as arritmias.^{1,29}

Segunda fase: hospitalização

Os objectivos desta fase são: completar o processo de diagnóstico e a terapêutica iniciada no serviço de urgência, monitorizar o doente, otimizar o perfil hemodinâmico e o volume de líquidos (atingir a euvolemia), controlo dos sintomas clínicos do doente e iniciar ou ajustar o regime de terapêutica de manutenção.²⁸

O internamento é uma altura privilegiada para otimizar as terapêuticas crónicas da IC e controlar as co-morbilidades. As terapêuticas crónicas da IC incluem os antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona, dos quais se destacam os IECA (inibidores da enzima conversora da angiotensina), e os beta-bloqueantes.

Os IECA são de extrema importância no tratamento da IC crónica e devem ser administrados a todos os doentes sem contra-indicação para tal. Doentes internados por ICA que se encontrem previamente medicados com estes fármacos devem manter esta terapêutica sempre que possível⁽¹⁾. Nos doentes que não estão medicados com IECA antes do internamento, as recomendações da SEC aconselham o início desta medicação durante o internamento (recomendação classe I, nível de evidência A).¹

A terapêutica crónica com beta-bloqueantes antes do internamento foi associada a melhor prognóstico intra-hospitalar e pós-alta.³⁶ A manutenção da terapêutica beta-bloqueante não se associa a pior

prognóstico intra-hospitalar e melhora o prognóstico após alta, sugerindo, assim, que há benefício na manutenção desta terapêutica nos doentes internados, sempre que tal seja possível.^{36,37} As recomendações da SEC referem que, embora a dose administrada possa ser temporariamente reduzida, a sua utilização só deve ser interrompida caso o doente se encontre clinicamente instável ou com sinais de baixo débito.¹ A interrupção da terapêutica beta-bloqueante pode dever-se a complicações como a bradicardia, bloqueio auriculo-ventricular de alto grau, broncospasmo, choque cardiogénico ou resposta inadequada ao tratamento da ICA.¹

Em doentes que não realizam esta medicação previamente, o início da terapêutica crónica com beta-bloqueantes não pode preceder a estabilização hemodinâmica ou a euvolemia mas, deve sim, ocorrer antes da alta (após introdução de IECA). Com efeito, a sua introdução ainda durante o internamento proporciona maior adesão e conduz a prognóstico pós-alta mais favorável, particularmente, em doentes com IC com fracção de ejeção reduzida.^{1,36,37,38}

Terceira fase: antes da alta

Os objectivos desta fase são a optimização da terapêutica oral crónica reduzindo os seus efeitos secundários, prevenir a necessidade de reinternamento e melhorar a sintomatologia.²⁸

TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Centros de tratamento especializado

As recomendações da SEC salientam que, no tratamento da ICA, melhores resultados são conseguidos quando os doentes são tratados, prontamente, por equipas especializadas e em áreas reservadas para doentes com IC.¹

As unidades de insuficiência cardíaca (UIC) são constituídas por equipas multidisciplinares, incluindo médicos (cardiologista/internista, apoiados, se necessário, por outros especialistas), enfermeiros especializados em IC, dietistas, fisioterapeutas, assistentes sociais e psicólogos. As UIC encontram-se articuladas com as unidades de cuidados intensivos, as unidades de técnicas invasivas e não-invasivas de cardiologia e com os Hospitais de Dia de IC.

Estas unidades com equipas especializadas, protocolos bem estruturados e correcto seguimento das recomendações internacionais (em relação ao diagnóstico e à terapêutica) estão associadas a melhores

resultados a longo prazo, menos admissões em unidades de cuidados intensivos e custos menores, com a melhoria dos cuidados.^{1,39}

Outra das vantagens deste modelo é o acompanhamento dos doentes em regime de hospital de dia. O seguimento mais próximo dos doentes com IC crónica realizado nos hospitais de dia de IC permite: otimizar a terapêutica medicamentosa destes doentes, melhorar a educação dos doentes em relação à sua patologia, uma vigilância mais apertada com reconhecimento mais precoce das descompensações e diagnóstico e tratamento de co-morbilidades. Existem diversos modelos de unidades de ICA, em muitos deles, a melhoria do acompanhamento dos doentes resultou em menos re-hospitalizações, diminuição dos custos com a saúde, melhoria funcional e sintomática e melhor qualidade de vida. Os resultados são particularmente bons nos doentes previamente internados por IC.^{1,28,39,40}

Um estudo holandês avaliou um grupo de 240 doentes após a alta de internamento por ICA. Este estudo associou, o acompanhamento mais intensivo, em regime de hospital de dia, por um médico e uma enfermeira especializados em IC a uma redução de 51% no risco de hospitalização por IC ou morte, ao fim de um ano. Este modelo de acompanhamento conseguiu ainda uma melhoria da função ventricular esquerda, da classe da NYHA, da prescrição de espironolactona e da qualidade de vida, com redução dos custos associados ao tratamento de IC.⁴¹

Ventilação não-invasiva

A ventilação não invasiva (VNI) envolve todas as modalidades que ajudam a ventilação sem utilização de intubação endotraqueal, como a pressão positiva contínua (CPAP) e ventilação por pressão positiva com dois níveis de pressão (BiPAP). A VNI melhora a oxigenação e reduz o esforço ventilatório, efeito que é sinérgico com a restante terapêutica do edema pulmonar agudo. As recomendações da SEC referem a necessidade da sua rápida instituição em doentes com edema pulmonar agudo (recomendação classe IIa, nível de evidência B).¹

Em 2004, uma revisão sistemática e meta-análise avaliou os resultados de 15 estudos aleatorizados, num total de 727 doentes. Esta meta-análise associou a utilização de VNI a uma redução de mortalidade de 43% e uma redução de 57% na necessidade de intubação endotraqueal.⁴²

Em 2008, foi publicado o 3CPO (*Three Interventions in Cardiogenic Pulmonary Oedema*), o estudo aleatorizado de maiores dimensões (1069 doentes) realizado sobre este tema. Neste estudo, a utilização de VNI em doentes com edema pulmonar agudo de origem cardíaca não se associa a melhoria estatisticamente significativa da mortalidade a 7 ou a 30 dias, nem a diminuição das taxas de intubação endotraqueal ou de admissão em UCI, quando comparada com a oxigenoterapia. A utilização desta técnica propicia a diminuição significativa da dispneia, da frequência cardíaca, da acidose e da hipercápnia. Não se registam diferenças entre os resultados conseguidos pelo CPAP e pelo BiPAP.⁴³

Em conclusão, o estudo 3CPO demonstrou que a utilização da ventilação não invasiva, em qualquer uma das suas modalidades, apresenta vantagens no tratamento dos doentes com edema pulmonar agudo de origem cardíaca, justificando a recomendação da SEC. No entanto, estas vantagens não incluem a diminuição da mortalidade intra-hospitalar ou da necessidade de intubação endotraqueal.⁴³

A utilização de VNI requer vigilância clínica contínua inicial e registo de parâmetros fisiológicos acessíveis por métodos não invasivos (SatO₂, frequência respiratória e frequência cardíaca). Um estudo português testou a utilização desta técnica no contexto do serviço de urgência de um hospital, concluindo que, após treino adequado dos profissionais, esta poderia ser utilizada com eficácia e segurança.⁴⁴

Ultrafiltração

A ultrafiltração é uma alternativa ao uso de diuréticos de ansa na eliminação do excesso de volume. É, particularmente, relevante nos casos de resistência aos diuréticos ou em doentes com perturbações do equilíbrio hidroelectrolítico resultantes do uso destes fármacos. Quando comparada com os diuréticos de ansa, a ultrafiltração remove uma quantidade superior de sódio, com menor activação neurohormonal.^{31,45}

O desenvolvimento de uma técnica de ultrafiltração venovenosa (utilizando o Aquadex System 100) melhorou a disponibilidade desta técnica permitindo a realização de ultrafiltração sem os elevados débitos, anteriormente necessários, e sem precisar de recorrer a um centro de hemodiálise. A ultrafiltração passa assim a estar disponível para um maior número de doentes.^{31,45}

O estudo UNLOAD (*Ultrafiltration versus Intra-*

venous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure) comparou a ultrafiltração com a terapêutica diurética endovenosa em doentes hospitalizados por ICA.³¹

A ultrafiltração está associada a maior perda de peso, menor necessidade de terapêuticas vasoactivas, menor percentagem de hipocaliémias, alta com doses mais baixas de diuréticos (melhor resposta a estes fármacos após uma pausa na sua utilização) e melhor prognóstico pós-alta (menos re-hospitalizações, menor tempo de internamento por re-hospitalização e menos vindas ao SU).³¹

O estudo *UNLOAD* incidiu sobre doentes em diversas fases de evolução da IC, muitos dos quais poderiam ter resposta à terapêutica farmacológica. No entanto, por questões de ordem prática, a ultrafiltração só é utilizada em doentes refractários aos diuréticos ou com efeitos adversos, nesta situação os seus efeitos a longo prazo não estão adequadamente avaliados.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA – NOVOS FÁRMACOS

Nesiritide

O Nesiritide (péptido natriurético tipo-B recombinante) é um potente vasodilatador arterial e venoso, reduz a pré-carga e a pós-carga diminuindo a pressão venosa e as pressões de enchimento ventricular. Foi introduzido no mercado americano para o tratamento de dispneia em repouso ou com pequenos esforços em doentes com ICA.¹

Após evidência de agravamento da função renal em estudos de pequenas dimensões,⁴⁶ duas meta-análises publicadas em 2005 concluíram que a utilização deste fármaco em doentes com ICA se associava a agravamento da insuficiência renal (em relação à terapêutica de controlo, contendo ou não inotrópicos, e em qualquer dose de nesiritide)⁴⁷ e aumentava o risco de morte nos 30 dias após o internamento (em comparação com a terapêutica de controlo, com diuréticos e outros vasodilatadores).⁴⁸

O *BNP-CARDS (B-Type Natriuretic Peptide in Cardiorenal Decompensation Syndrome)* foi o primeiro estudo prospectivo a avaliar, em ambiente clínico, os efeitos do nesiritide em doentes com insuficiência renal crónica e TFG reduzida internados por IC descompensada. No grupo de 514 doentes avaliados, a utilização de nesiritide não foi associada a diferenças significativas da função renal, perda de peso, balanço hídrico ou a taxa de complicações.⁴⁹

A existência de resultados clínicos díspares reforça a importância de ensaios clínicos de maiores dimensões.

Levosimendan

O levosimendan é um sensibilizador do cálcio. Os seus principais efeitos consistem na melhoria da contracção e do relaxamento miocárdico. Paralelamente, actua sobre a parede dos vasos induzindo vasodilatação periférica (arterial e venosa) e a nível pulmonar e coronário. Em doentes com IC agudamente descompensada, origina uma melhoria hemodinâmica e sintomática a curto prazo.¹

O estudo *LIDO (Levosimendan Infusion Versus Dobutamine)* demonstrou que, após bólus de 24 µg/kg em 10 minutos, uma infusão de 0,1 µg/kg/min de levosimendan durante 24 horas induzia melhoria hemodinâmica e sintomática superior à dobutamina. A utilização de levosimendan associava-se ainda a maior diminuição dos valores de creatinina e das transaminases hepáticas. Em doentes sob terapêutica beta-bloqueante, a superioridade do levosimendan sobre a dobutamina a nível hemodinâmico estava acentuada. Já neste estudo o levosimendan foi associado a uma maior percentagem de efeitos adversos, mas com menor mortalidade e maior sobrevivência aos 31 e 180 dias comparativamente com a dobutamina.⁵⁰

Outros estudos aleatorizados de grandes dimensões apresentaram resultados favoráveis para a utilização deste fármaco, nomeadamente, menor mortalidade que a dobutamina e menor ou igual mortalidade relativamente ao placebo.⁵¹

A utilização de levosimendan é, normalmente, bem tolerada, os efeitos adversos mais comuns com o seu uso são: hipotensão, cefaleias, tonturas e náuseas. Hipocaliémia, taquicardia ventricular, extrasístoles ventriculares e fibrilhação auricular, foram também relatadas com o uso de levosimendan. No entanto, o levosimendan não parece aumentar a isquémia miocárdica, sendo o melhor fármaco inotrópico nos doentes com cardiopatia isquémica.⁵¹

O estudo *SURVIVE (Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support)* foi o primeiro desenhado para avaliar, especificamente, os efeitos do levosimendan sobre a mortalidade e o maior realizado até hoje. Neste estudo, o levosimendan foi administrado em bólus de 12 µg/kg em 10 minutos, seguida de uma infusão de 0,1 µg/kg/min durante 50 minutos e 0,2 µg/kg/min durante 23

horas, se tolerado.⁵²

No estudo *SURVIVE*, o levosimendan apresentava taxas de mortalidade semelhantes à dobutamina aos 180 dias. A associação do levosimendan a elevadas taxas de mortalidade a 180 dias (26%) sugere que, tal como os outros inotrópicos, este deve ser utilizado, apenas, em doentes que não respondam a outras terapêuticas.⁵²

A análise retrospectiva dos dados do estudo *SURVIVE* permitiu concluir que, os doentes com história de IC crónica e aqueles que se encontravam medicados com beta-bloqueantes previamente ao internamento, apresentavam menor mortalidade com o levosimendan aos 14 e aos 5 dias, respectivamente.^{52,53} Em doentes com ambas as características (história de IC crónica e utilização de beta-bloqueante) o levosimendan apresenta ainda melhores resultados, a mortalidade aos 31 dias é inferior à dos doentes, com estas características, a quem foi administrada dobutamina.⁵³ Estes dados são consistentes com os apresentados pelo estudo *LIDO*, que analisou uma população com IC crónica descompensada, referindo a superioridade do levosimendan em doentes sob terapêutica beta-bloqueante.⁵⁰

O estudo *PORTLAND* (*Portuguese Study on the Tolerability, Safety and Effectiveness of Levosimendan in Daily Clinical Practice*) testou o fármaco no ambiente clínico de vários hospitais portugueses. Neste estudo, a utilização de levosimendan foi associada à melhoria clínica e hemodinâmica, com uma baixa taxa de efeitos adversos, destacando-se a hipotensão como o mais frequente. Verificou-se ainda uma melhoria do prognóstico, com diminuição do tempo de hospitalização e das taxas de re-hospitalização.⁵⁴

É importante referir que, ao contrário dos restantes estudos referidos até agora, no estudo *PORTLAND* a administração de bólus não era obrigatória e a dose administrada variava de 0,05 a 0,02 µg/kg/min, dependendo da opinião do clínico. Os autores do estudo sugerem que esta maleabilidade na dose de fármaco administrada terá contribuído para a menor frequência de efeitos adversos e a boa resposta clínica encontrada nestes estudo.⁵⁴

Antagonistas da hormona anti-diurética

A hormona anti-diurética (HAD)/vasopressina encontra-se elevada em doentes com ICA, podendo contribuir para o desenvolvimento ou agravamento desta patologia.⁵⁵

No estudo *EVEREST* (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan*), concluiu-se que a adição do Tolvaptan, antagonista do receptor V2 da HAD, à terapêutica standard dos doentes internados por ICA, melhorava alguns dos sinais e sintomas (dispneia, peso corporal e edema) e corrigia a hiponatremia, sem alterações no prognóstico pós-alta. Embora aumente o débito urinário, os efeitos hemodinâmicos deste fármaco são ténues, pelo que, o risco de hipotensão é baixo.⁵⁶

Os efeitos do Tolvaptan a nível do débito urinário são dose-dependentes, aumentando até doses de 60 mg, enquanto que os efeitos hemodinâmicos e sintomáticos não o são, atingindo eficácia máxima com 30 mg.⁵⁷

Em relação ao conivaptan, antagonista dos receptores V1a e V2, por ora, os seus efeitos em doentes com ICA são desconhecidos. Com efeito, nos EUA foi aprovado apenas para o tratamento intra-hospitalar da hiponatremia em doentes euvolémicos ou hipervolémicos.⁵⁵

Antagonistas da adenosina

A utilização de antagonistas da adenosina, nomeadamente antagonistas dos receptores A1, aumenta a filtração glomerular através da melhoria da perfusão renal e da interrupção do *feedback* tubuloglomerular. Este mecanismo de acção permite um aumento da diurese sem declínio da função renal ou aumento da espoliação de potássio. A associação dos antagonistas A1 à terapêutica com diuréticos de ansa conduz a um aumento da diurese preservando a função renal.⁵⁸

Givertz et al.⁵⁹ avaliaram o efeito do rolofylline (KW-3902), antagonista A1, em dois grupos de doentes. O primeiro grupo, protocolo ICA, era constituído por doentes com insuficiência cardíaca e alterações da função renal, hospitalizados por sobrecarga de volume. O segundo grupo, protocolo de resistência aos diuréticos, era constituído por doentes hospitalizados com IC nas classes III e IV da *NYHA* e que, na opinião dos investigadores, não teriam resposta a doses mais elevadas de diuréticos, necessitando assim de terapêutica com medicações vasoactivas, circulação mecânica, ultrafiltração ou diálise. Concluiu-se que a administração de rolofylline originava um aumento do débito urinário a partir das primeiras 6h, sem alterações da PAS ou da frequência cardíaca. A utilização deste fármaco associa-se, ainda, ao aumento da *clearance* da creatinina (no grupo de resistência

aos diuréticos), à diminuição da creatinina sérica (no grupo ICA), ao aumento da excreção de sódio e à necessidade de doses menores de diuréticos de ansa. Os efeitos máximos foram verificados com doses de 10 a 30 mg de furosilona. Estes resultados foram conseguidos sem efeitos adversos significativos.⁵⁹

PROGNÓSTICO

Um estudo analisou os internamentos nos EUA entre 1979 e 2004, constatando uma melhoria do prognóstico dos doentes internados por ICA, com diminuição da mortalidade intra-hospitalar e do tempo de internamento. Contudo, foi também assinalado um menor número de altas para o domicílio, com maior número de doentes transferidos para unidades de cuidados continuados.³

Estudos baseados no registo do *OPTIMIZE-HF*, estimam a mortalidade intra-hospitalar dos doentes internados por ICA em 3,8%.^{5,58}

A análise desta base de dados permitiu concluir que a idade (aumento de 34% no risco relativo por cada 10 anos), a creatinina sérica (aumento em 18% no risco relativo por cada 0.3 mg/dL até aos 3.5mg/dL) e a PAS (diminuição de 17-21% no risco relativo por cada 10 mmHg até aos 160 mmHg) eram os principais determinantes da mortalidade hospitalar.^{5,60}

Foram ainda identificados outros preditores de mortalidade intra-hospitalar na ICA. Abraham et al. identificaram a idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, sódio sérico, creatinina, o motivo de internamento e a disfunção ventricular esquerda como preditores do prognóstico intra-hospitalar. Utilizaram estes factores para calcular um *score* de predição de risco. Quando aplicado retrospectivamente às bases de dados do *OPTIME-CHF* (*Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure*) e *ADHERE*, este *score* demonstrou ter estreita correlação com a mortalidade hospitalar, quanto maior o *score*, maior a mortalidade intra-hospitalar.⁵

Em doentes com IC crónica, a hospitalização por ICA condiciona o prognóstico, sendo um importante factor preditor de re-hospitalização e mortalidade. A taxa de mortalidade aumentava até 4,55 vezes após o primeiro internamento, o risco era maior no primeiro mês após a alta, diminuindo, progressivamente, nos primeiros 2 anos após o internamento. O risco de morte, 2 anos após um internamento por ICA, é ainda duas vezes superior ao da população sem in-

ternamentos. Cada nova hospitalização, até à quarta, aumentava a taxa de mortalidade. O risco de morte também se associa à duração dos internamentos, quanto mais prolongados maior o risco.⁶¹ Segundo dados do *OPTIMIZE-HF*, após internamento por ICA, a mortalidade ronda os 8,6% e a re-hospitalização os 36,2% nos primeiros 60-90 dias.⁶²

A importância da PAS e da função renal, no prognóstico dos doentes mantém-se na mortalidade pós-alta.

Os valores mais elevados de PAS à entrada associavam-se a menor mortalidade nos primeiros 60-90 dias após alta, independentemente da terapêutica médica. A PAS à entrada não se correlacionava com as taxas de re-hospitalização.⁶⁰

A função renal, quer à entrada, quer na alta, está relacionada com mortalidade e re-hospitalização nos seis meses seguintes ao internamento.⁶³ Alguns estudos referem um efeito de limiar, verificando-se aumento da mortalidade apenas quando a TFG for menor que 50 mL/min/1,73m², outros apontam para um acréscimo progressivo da mortalidade com o aumento dos valores de creatinina (33% por cada uma mg/dL) ou a diminuição da TFG (7% por cada diminuição de 10 mL/min).³²

Biomarcadores

Os péptidos natriuréticos são preditores de sobrevivência no contexto de ICA. Baseando-se no registo *ADHERE*, Fonarow et al. verificaram que os valores de *BNP* à entrada eram preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar, apresentando uma relação quase linear com esta variável. Indivíduos cujos valores de *BNP* eram superiores a 5.000 pg/mL apresentavam uma mortalidade intra-hospitalar de 8,5%, sendo 3,6% a taxa de mortalidade da totalidade de internamentos.⁶⁴ Os níveis de *BNP* associavam-se, também, à necessidade de ventilação mecânica ou de internamento em unidades de cuidados intensivos.⁶⁴

Os níveis de *BNP* antes da alta e a sua variação durante o internamento, também são considerados preditores de prognóstico.

Os valores elevados de *BNP* antes da alta são factores preditivos independentes de prognóstico, tendo sido já associados à mortalidade ou re-hospitalização. Valores de *BNP* na alta acima de 350 pg/mL representam um risco acrescido de mortalidade ou re-hospitalização. Quando superiores a 700 pg/mL, o risco é quinze vezes maior que o dos doentes cujo

valor de *BNP* é inferior a 350 pg/mL.^{65,66}

Variações superiores a 30% nos valores de *BNP* durante o internamento correlacionam-se com o prognóstico pós-alta, podendo a variação dos PN ser mais importante do que o valor absoluto isoladamente.⁶⁷

Não existe demonstração inequívoca do benefício de orientar a terapêutica pelos valores de *BNP*. No entanto, doentes com valores elevados de *BNP* à entrada e na alta apresentam elevadas taxas de mortalidade e re-hospitalização, podendo beneficiar de regimes terapêuticos mais agressivos. O mesmo ocorre com os doentes cuja variação dos valores de *BNP* entre a entrada e a alta é inferior a 30%.^{13,67}

Christ et al. avaliaram a população do estudo *BASEL (B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation)* concluindo que, no grupo de doentes com *BNP* superior a 500 pg/mL, a mortalidade era maior na população feminina. Este estudo permitiu determinar que os níveis de *BNP* eram melhores preditores de mortalidade nas mulheres que nos homens.⁶⁸

A insuficiência renal está associada a valores mais elevados dos péptidos natriuréticos. Comparando doentes de acordo com as suas TFG (acima ou abaixo de 60 mL/min/1,73 m²), valores mais elevados de PN foram associados a pior prognóstico.⁶⁶

Nos doentes com TFG < 60 mL/min/1,73 m², valores de *NT-proBNP* acima da média associavam-se a pior prognóstico. Nesta população, o aumento de 0,3 mg/dL de creatinina só se associava a agravamento do prognóstico em doentes com *NT-proBNP* acima da média.⁶⁹

A proteína ST2 é um membro da família dos receptores da interleucina-1, estando envolvida na regulação da resposta miocárdica às alterações biomecânicas do excesso de volume. Aumentos de concentração sérica desta proteína foram associados a pior sintomatologia, menor fracção de ejeção, aumento dos parâmetros inflamatórios, agravamento da função renal e elevação dos níveis de *BNP*.⁷⁰

A avaliação da sua utilidade no âmbito do estudo *PRIDE* determinou que a proteína ST2 é um excelente preditor de mortalidade a um ano nos doentes que recorrem ao serviço de urgência por dispneia, independentemente da presença de ICA.⁷¹ Esta proteína é um preditor de mortalidade não inferior ao *BNP* e a combinação de ambos os biomarcadores melhora a estratificação prognóstica. Deste modo, a maior mortalidade (42%) está presente no grupo com

ambos os biomarcadores elevados, seguidos do grupo com ST2 elevado.⁷¹

A grande desvantagem deste biomarcador é ser pouco específico, os seus níveis podem estar elevados em doentes com patologia respiratória ou inflamatória mas sem IC.^{70,71}

O estudo *PRIDE* também determinou que, na população com ICA, factores preditivos independentes de mortalidade a um ano incluíam a idade, proteína C reactiva 13,5 mg/dL, ST2 0.2 mg/dL e *NT-proBNP* 986 pg/mL.⁷¹

Os marcadores de lesão miocárdica, como as troponinas (T e I), têm um papel na estratificação prognóstica na IC descompensada, podendo ser utilizados em conjugação com o *BNP*. Valores detectáveis de troponinas associam-se a um aumento da mortalidade hospitalar desde o primeiro dia, independente da existência de dor torácica ou de síndrome coronária aguda.⁷² A análise do registo *ADHERE* permitiu concluir que, tanto valores de *BNP* superiores a 840 pg/mL, como o aumento dos níveis de troponinas, estão associados a maior mortalidade hospitalar. Estas duas variáveis apresentavam efeitos aditivos. Com efeito, doentes com *BNP* superior a 840 pg/mL e elevação das troponinas apresentavam maior risco.⁷³

A galectina-3 (gal-3) é produzida pelos macrófagos. A sua utilidade prognóstica também foi avaliada pelo estudo *PRIDE*, permitindo concluir que a gal-3 é um forte preditor de mortalidade a 60 dias em doentes com dispneia no SU. O valor limite de 9,42 ng/mL era o que melhor previa morte aos 60 dias. A combinação de gal-3 > 9,42 ng/mL e *NT-proBNP* > 5.562 mg/dL apresentava uma capacidade superior a qualquer uma das variáveis, individualmente, de prever a mortalidade nestes indivíduos. A variável mortalidade ou re-hospitalização é influenciada por estes dois biomarcadores de um modo semelhante.⁷⁴ ■

Bibliografia

1. Dickstein K, Cohen-Solar A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
2. Blair JEA, Zannad F, Konstam MA et al. Continental Differences in Clinical Characteristics, Management and Outcome in Patients Hospitalized with Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1640-1648.
3. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart Failure-Related Hospitalizations in the U.S., 1979 to 2004. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:428-434.
4. Ceia F, Fonseca C, Mota T et al. Prevalence of Chronic Heart Failure in Southern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:531-539.
5. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM et al. Predictors of In-Hospital

- Mortality in Patients Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 347-356.
6. Sarmento P, Fonseca C, Marques F et al. Insuficiência Cardíaca Aguda: Características de uma População Hospitalar e Oportunidades para a Melhoria dos Cuidados Prestados. *Rev Port Cardiol* 2006; 25: 13-27.
 7. McCullough PA, Nowak RM, McCord J et al. B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgement in Emergency Diagnosis of Heart Failure: Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-422.
 8. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The Use of Subcutaneous Erythropoietin and Intravenous Iron for the Treatment of the Anemia of Severe, Resistant Congestive Heart Failure Improves Cardiac and Renal Function and Functional Cardiac Class, and Markedly Reduces Hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-1744.
 9. Anand I, McMurray JJV, Whitmore J et al. Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure. *Circulation* 2004; 110: 149-154.
 10. Young JB, Abraham WT, Albert NM et al. Relation of Low Hemoglobin and Anemia to Mortality and Morbidity in Patients Hospitalized With Heart Failure (Insight from the OPTIMIZE-HF Registry). *Am J Cardiol* 2008; 101:223-230.
 11. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D et al. Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1485-1489.
 12. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is Common in Patients with Advanced Heart Failure. *Circulation* 2003; 107:226-229.
 13. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-2368.
 14. Chen HH, Cataliotti A, Schirger JA et al. Local Delivery of a Natriuretic Peptide - A Renal-Enhancing Strategy for B-Type Natriuretic Peptide in Overt Experimental Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1302-1308.
 15. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide In the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Eng J Med* 2002, 347: 161-167.
 16. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Eng J Med* 2008; 358: 3148-2159
 17. Maisel AS, Peacock WF, McMullin N et al. Timing of Immunoreactive B-Type Natriuretic Peptide Levels and Treatment Delay in Acute Decompensated Heart Failure - An ADHERE Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 534-540.
 18. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S et al. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2004; 95: 948-954
 19. Azevedo A, Bettencourt P, Barros H. Demographic, Clinical and Ecographic Determinants of B-type Natriuretic Peptide Plasma Concentration. A Population-based Study. *Rev Port de Cardiol* 2007; 26:105-113.
 20. Lam CSP, Burnett JC, Costello-Boerrigter L et al. Alternate Circulating Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Forms in the General Population. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1192-1202.
 21. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 85-90.
 22. Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, et al. Improving the Diagnosis of Acute Heart Failure Using a Validated Prediction Model. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1515-1521.
 23. Forfia PR, Lee M, Tunin RS, et al. Acute Phosphodiesterase 5 Inhibition Mimics Hemodynamic Effects of B-Type Natriuretic Peptide and Potentiates B-Type Natriuretic Effects in Failing But Not Normal Canine Heart. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1079-1088.
 24. Palmer SC, Richards AM. Does Renal Clearance Differ Between the B-Type Natriuretic Peptides (BNP Versus NT-proBNP). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 981-892.
 25. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA et al. Renal Clearance of B-Type Natriuretic Peptide and Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 884-890.
 26. Anwaruddin S, Loyd-Jones DM, Baggish A et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brian Natriuretic Peptide Measurement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 91-97.
 27. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H et al. Relationship Between Renal Function and Plasma Brain Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 582-586.
 28. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure - Applications, Utility, and New Horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 381-396.
 29. Gheorghiadu M, Pang PS. Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 557-573.
 30. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB et al. Morphine and Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008; 25: 205-209.
 31. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT et al. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-683.
 32. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal Impairment and Outcomes in Heart Failure - Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987-1996.
 33. Mullens W, Ahrahans Z, Skouri HN et al. Elevated Intra-Abdominal Pressure in Acute Decompensated Heart Failure - A Potential Contributor to Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (3): 300-306
 34. Damman K, van Deursen VM, Navis G et al. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 582-588.
 35. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS. Importance of Venous Congestion for Worsening Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009 53: 589-596.
 36. Butler J, Young JB, Abraham WT et al. Beta-Blocker Use and Outcomes Among Hospitalized Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2462-2469.
 37. Fonarow GC, Stought WG, Abraham WT et al. Influence of Beta-Blocker Continuation or Withdrawal on Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:190-199.
 38. Hernandez AF, Hammil BG, O'Connor CM et al. Clinical Effectiveness of Beta-Blocker in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 184-192.
 39. Fonseca C, Ceia F, Sarmento PM et al. Implementar as Recomendações na prática clínica: benefícios de uma unidade de insuficiência cardíaca aguda. *Rev Port Cardiol* 2007; 26: 1111-1128.
 40. Fonarow GC. Heart Failure Disease Management Programs: Not a Class Effect. *Circulation* 2004; 110: 3506-3508.
 41. de la Porte PWFBA, Lok DJA, van Veldhuisen DJ. Added Value of a Physician-and-Nurse-Directed Heart Failure Clinic: Results From the Deventer-Alkmaar Heart Study. *Heart* 2007; 93: 819-825.
 42. Masip J.; Roque M.; Sánchez B et al. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:3124-3130.
 43. Gray A, Goodacre S, Newby D et al. Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema. *N Eng J Med* 2008; 359: 142-151.
 44. Carvalho L, Carneiro R, Freire E et al. Ventilação Não-Invasiva no Edema Agudo do Pulmão no Serviço de Urgência. *Rev Port Cardiol* 2008; 27: 191-198.
 45. Elkayam U, Hatamizadeh P, Janmohamed M. The Challenge of Correcting Volume Overload in Hospitalized Patients With Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 684-686.
 46. Wang DJ, Dowling TC, Meadows D et al. Nesiritide Does Not Improve Renal Function in Patients With Chronic Heart Failure and Worsening Serum Creatinine. *Circulation* 2004; 110: 1620-162.
 47. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of Worsening Renal Function With Nesiritide in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *Circulation* 2005; 111:1487-1491.
 48. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M et al. Short-term Risk of Death After Treatment With Nesiritide for Decompensated Heart Failure: A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2005; 293:1900-1905.
 49. Witteles RM, Kao D, Christopherson D et al. Impact of Nesiritide on Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure and Pre-Existing

- Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1835-1840.
50. Follath F, Cleland JGF, Just H et al. Efficacy and Safety of Intravenous Levosimendan Compared with Dobutamine in Severe Low-Output Heart Failure (the LIDO study): Randomised Double-Blind Trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
51. DeLuca L, Colucci WS, Nieminen MS et al. Evidence-based use of Levosimendan in Different Clinical Settings. *Eur Heart J* 2006; 27: 1908-1920.
52. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al. Levosimendan Vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure - The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-1891.
53. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS et al. Levosimendan vs. Dobutamine: Outcomes for Acute Heart Failure Patients on β -blockers in SURVIVE. *Euro J Heart Fail* 2009; 11: 304-311.
54. Silva-Cardoso J, Ferreira J, Oliveira-Soares A et al. Effectiveness and Safety of Levosimendan in Clinical Practice. *Rev Port Cardiol* 2009; 28: 143-154.
55. Piçarra BC, Dionísio P, Jara A. O Papel da Hormona Anti-diurética (ADH) na Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca e Implicações no Seu Tratamento. *Rev Port Cardiol* 2009; 29: 971-98.
56. Konstam MA, Gheorghhade M, Burnett JC et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297:1319-1331.
57. Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J et al. Acute Hemodynamic Effects of Tolvaptan, a Vasopressin V2 Receptor Blocker, in Patients with Symptomatic Heart Failure and Systolic Dysfunction - An International, Multicenter, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1540-1545.
58. deGoma EM, Vagelos RH, Fowler MB et al. Emerging Therapies for the Management of Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2397-3409.
59. Givertz MM, Massie BM, Fielda TK et al. The Effects of KW-3902, an Adenosine A1-Receptor Antagonist, on Diuresis and Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure and Renal Impairment or Diuretic Resistance. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1551-1560.
60. Gheorghhade M, Abraham WT, Albert N et al. Systolic Blood Pressure at Admission, Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-2226.
61. Solomon SD, Dobson J, Pocock S et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2007; 116: 1482-1487.
62. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Association Between Performance Measures and Clinical Outcomes for Patients Hospitalized With Heart Failure. *JAMA* 2007; 297: 61-70.
63. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A et al. Cardiorenal Interactions - Insights from the ESCAPE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1268-1274.
64. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO et al. Admission B-Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-1950.
65. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM et al. Incremental Predictive Power of B-type Natriuretic Peptide and Tissue Doppler Echocardiography in the Prognosis of Patients With Congestive Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1223-1226.
66. Logeart D, Thabul G, Jourdain P et al. Predischarge B-Type Natriuretic Peptide Assay for Identifying Patients at High Risk of Re-Admission After Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635-641.
67. Cohan-Solal A, Logeart A, Huang B, et al. Lowered B-Type Natriuretic Peptide in Response to Levosimendan or Dobutamine Treatment Is associated with Improved Survival in Patients with Severe Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2343-2348.
68. Christ M, Laure-Kilian K, Hochholzer W et al. Gender-Specific Risk Stratification With B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Acute Dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1808-1812.
69. van Kinnade R, Januzzi J, Baggish A, et al. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Renal Function, and Outcomes in Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1621-1627.
70. Rehmen SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1458-65.
71. Januzzi JL, Peacock F, Maisel AS et al. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea - Results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 607-613.
72. Peacock WF, DeMarco T, Fonarow GC et al. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *New Eng J Med* 2008; 358:2117-2126.
73. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB et al. Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin Levels to Predict In-Hospital Mortality from ADHERE. *Am J Cardiol* 2008; 101: 231-237.
74. van Kimmene RR, Januzzi JL, Ellinor PT et al. Utility of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Galectin-3, and Apelin for the Evaluation of Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1217-1224.