



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2020.

Aprova as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.

**O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE**, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e diretrizes nacionais para a sua indicação e acompanhamento dos indivíduos com essa doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando os registros de deliberação nº 372/2018, 397/2018 e 443/2019 e os relatórios de recomendação nº 386 – Novembro de 2018, 409 – Novembro de 2018 e 454 – Agosto de 2019, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Instituto Nacional de Cardiologia (INC/SAES/MS), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias no SUS (DGITS/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Ficam aprovadas, na forma do Anexo, as “Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida”.

Parágrafo único. As diretrizes objeto deste artigo, que contêm as recomendações para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, disponíveis no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, são de caráter nacional e devem utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e eventos adversos relacionados ao tratamento de aneurisma da aorta torácica descendente.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ OTAVIO FRANCO DUARTE

HÉLIO ANGOTTI NETO

## ANEXO

### DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

#### 1 – INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final de muitas doenças que afetam o coração, o que explica a sua crescente prevalência. A atenção aos pacientes com IC é um desafio pelo caráter progressivo da doença, a limitação da qualidade de vida e a alta mortalidade. Recentemente, o número de pessoas vivendo com IC no mundo foi estimado em 23 milhões. Uma em cada cinco pessoas tem chance de desenvolver a síndrome ao longo da vida<sup>1</sup>. No período de 2004 a 2014, foram registradas 301.136 mortes decorrentes de IC em hospitais públicos brasileiros<sup>2</sup>. A IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em 5 anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde no País<sup>3</sup>.

A IC resulta em alterações hemodinâmicas como redução do débito cardíaco e elevação da pressão arterial pulmonar e venosa sistêmica. A suspeita diagnóstica é baseada principalmente em dados de anamnese e exame físico; os principais sinais e sintomas incluem dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores e fadiga. Alterações eletrocardiográficas e na radiografia de tórax são comuns. De acordo com a apresentação clínica, exames complementares como dosagem sérica de peptídeos natriuréticos de tipo B e ecocardiografia transtorácica são bastante úteis na definição diagnóstica<sup>4</sup>.

A necessidade de um modelo de acompanhamento longitudinal e multidisciplinar coloca a atenção primária à saúde (APS) - no Sistema Único de Saúde (SUS) originalmente conhecida como Atenção Básica (AB) - como agente central do atendimento de pacientes com IC. No entanto, a complexidade e a falta de familiaridade com o tratamento da doença podem motivar o encaminhamento de muitos dos pacientes para serviços especializados. Esses encaminhamentos devem ser evitados, uma vez que a AB possui condições de proporcionar adequada assistência à maioria dos pacientes com IC. É importante salientar que há disponível no SUS uma grande diversidade de ofertas, inclusive de medicamentos que possuem impacto positivo na sobrevida dos pacientes com IC, como inibidores da enzima conversora de

angiotensina (IECA), betabloqueadores e antagonistas da aldosterona. Adicionalmente, há medidas não medicamentosas, relacionadas a dieta e prática de atividade física, que devem ser estimuladas nessa população e consistem em componente terapêutico relevante.

Assim, o presente documento tem como objetivo guiar os profissionais da saúde, em especial aqueles que atuam na Atenção Primária, quanto ao diagnóstico e ao tratamento ambulatorial de IC de qualquer etiologia, em sua apresentação crônica estável, e com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, critérios que englobam a maioria dos pacientes com IC e possui condutas mais estabelecidas e padronizadas. O presente documento também visa a orientar o profissional em relação a aspectos relacionados à classificação, ao acompanhamento e ao encaminhamento a serviços especializados para atendimento dos doentes.

A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 1**.

## **2 – CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

- CID 10 - I50.0 Insuficiência cardíaca congestiva
- CID 10 - I50.1 Insuficiência ventricular esquerda
- CID 10 - I50.9 Insuficiência cardíaca não especificada

## **3 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO**

### **3.1 - Critérios de Inclusão**

Estão contemplados nestas Diretrizes Brasileiras: adultos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, portadores de IC na sua apresentação crônica estável, com fração de ejeção reduzida – definida como fração de ejeção < 50%.

### **3.2 - Critérios de Exclusão**

As presentes Diretrizes Brasileiras não abrangem questões relacionadas a:

- pacientes com IC aguda ou com IC crônica descompensada;
- pacientes com IC e fração de ejeção preservada ( $\geq 50\%$ ); e

- intervenções no atendimento especializado ou atenção hospitalar, como terapia de dessincronização cardíaca.

#### 4 - METODOLOGIA DAS DIRETRIZES BRASILEIRAS

A elaboração destas Diretrizes Brasileiras seguiu as recomendações do Ministério da Saúde contidas em suas diretrizes metodológicas<sup>5</sup>. Foram realizadas seis novas revisões sistemáticas, seguindo a metodologia preconizada pelo manual de revisões sistemáticas do Ministério da Saúde<sup>6</sup>, para os seguintes tópicos: ecocardiografia para diagnóstico de IC, uso de IECA em doses altas vs. dose baixa, hidralazina/isossorbida para paciente com IC sintomático, diuréticos, hidralazina/isossorbida para paciente com IC não tolerante e restrição da ingestão de sódio por pacientes com IC. Além disso, foram atualizadas 10 revisões sistemáticas sobre o uso de peptídeo natriurético de tipo B (BNP) ou N-terminal pró-peptídeo natriurético de tipo B (NT-proBNP) para diagnóstico de IC, uso de IECA, antagonista do receptor da angiotensina (ARA II), IECA vs. ARA II, betabloqueador, antagonista da aldosterona, digoxina, restrição hídrica e telemonitoramento por suporte telefônico<sup>7-11</sup>. Para as questões sobre redução de peso e exercício físico em pacientes com IC, foi realizada uma busca estruturada por revisões sistemáticas, sendo selecionada a revisão mais recente para os desfechos de interesse<sup>12-14</sup>.

Para a avaliação da qualidade da evidência disponível na literatura, foi utilizado o sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da evidência ou o grau de certeza desta em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)<sup>15</sup>. Foram desenvolvidas tabelas com a sumarização das evidências na plataforma GRADEpro<sup>16</sup>. A partir disso, foram elaboradas as recomendações, a favor ou contra, para cada intervenção. A descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se no **Apêndice 1**.

#### 5 – DIAGNÓSTICO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A IC é uma síndrome de diagnóstico clínico, baseado em achados de história patológica pregressa, exame físico e exames complementares. Entre os meios que auxiliam o diagnóstico estão os escores diagnósticos, a radiografia de tórax, o eletrocardiograma de repouso, a ecocardiografia e a dosagem sérica de BNP ou a sua porção N-terminal (NT-proBNP)<sup>17</sup>.

Os escores diagnósticos podem ser úteis na investigação clínica, em especial para profissionais menos experientes, por apresentarem-se em formato de questionário estruturado que compila fatores

de risco, sintomas e sinais, servindo como guia para a avaliação médica. Os critérios de Boston e Framingham (**Tabela 1** e **Quadro 1**) são os escores com maior experiência de uso. O uso seu pode auxiliar na classificação de probabilidade clínica de se ter IC e guiar a escolha de exames complementares<sup>18-21</sup>.

Os sintomas e sinais de IC não são exclusivos da doença, podendo estar presentes em outras enfermidades, em especial outras doenças cardiopulmonares. Entre os achados clínicos, a dispneia é o sintoma mais frequente em pacientes com IC, embora possa ser observada em outras condições clínicas. Turgência venosa jugular, refluxo hepatojugular e presença de terceira bulha (ritmo de galope) indicam elevada suspeita de IC, apesar de usualmente não estarem presentes na maioria dos pacientes com essa doença<sup>22,23</sup>. Em geral, a apresentação da IC pode ser bastante variável, o que pode ser desafiador para o profissional da saúde e geralmente demanda uma avaliação adicional por meio de exames complementares.

**Tabela 1** - Critérios de Boston para classificação da probabilidade de desenvolver IC<sup>24</sup>

<b>História</b>	
Dispneia em repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao caminhar em terreno plano	2
Dispneia ao caminhar em terreno inclinado	1
<b>Exame físico</b>	
Frequência cardíaca entre 91-110 bpm	1
Frequência cardíaca maior que 110 bpm	2
Turgência venosa jugular	2
Turgência venosa jugular + hepatomegalia ou edema	3
Creptações pulmonares basais	1
Creptações pulmonares além das bases pulmonares	2
Sibilos	3
Terceira bulha (ritmo de galope)	3
<b>Radiografia de tórax</b>	
Edema pulmonar alveolar	4
Edema pulmonar intersticial	3
Efusão (derrame) pleural bilateral	3
Índice cardiotorácico maior que 0,50	3
Redistribuição do fluxo para ápices pulmonares	2

Não são permitidos mais do que quatro pontos em cada uma das categorias. De acordo com a soma dos escores:

< 4 pontos – diagnóstico de IC improvável  
5-7 pontos – diagnóstico de IC possível  
8-12 pontos – diagnóstico de IC definitivo

**Quadro 1** - Critérios de Framingham para diagnóstico de IC<sup>24</sup>

<b>Critérios maiores</b>
Dispneia paroxística noturna
Turgência jugular
Cardiomegalia à radiografia de tórax
Edema agudo de pulmão
Terceira bulha (ritmo de galope)
Aumento da pressão venosa central (> 16 cm H <sub>2</sub> O no átrio direito)
Refluxo hepatojugular
Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento
<b>Critérios menores</b>
Edema de tornozelos bilateral
Tosse noturna
Dispneia a esforços ordinários
Hepatomegalia
Derrame pleural
Diminuição da capacidade funcional em um terço da máxima registrada previamente
Taquicardia (FC > 120 bpm)

Para o diagnóstico são necessários 2 critérios maiores ou 1 critério maior + 2 critérios menores.

Os peptídeos natriuréticos BNP e NT-proBNP possuem propriedades diagnósticas semelhantes, sendo seu uso intercambiável. Os pontos de corte sugeridos são 35 pg/dL para o BNP e 125 pg/dL para o NT- proBNP; entretanto, maior será a probabilidade de IC quanto maior forem os níveis séricos desses peptídeos. Avaliar a concentração plasmática dos peptídeos natriuréticos é útil como método de apoio ao diagnóstico, sendo a conduta inicial em indivíduos com suspeita de IC com probabilidades clínicas baixa e moderada.

Os níveis séricos de BNP e NT-proBNP podem estar elevados em outras situações patológicas, como mostra o **Quadro 2**, sendo necessária a confirmação diagnóstica por ecocardiografia no caso de resultados positivos. O uso de BNP e NT-proBNP é preconizado nestas Diretrizes Brasileiras para fins diagnósticos em pacientes com baixa ou moderada probabilidade clínica de IC. O presente documento

não preconiza o seu uso em pacientes com diagnóstico de IC já estabelecido, com o intuito de estratificação prognóstica e direcionamento terapêutico em pacientes.

**Quadro 2** - Outras causas de elevação de peptídeos natriuréticos<sup>25</sup>

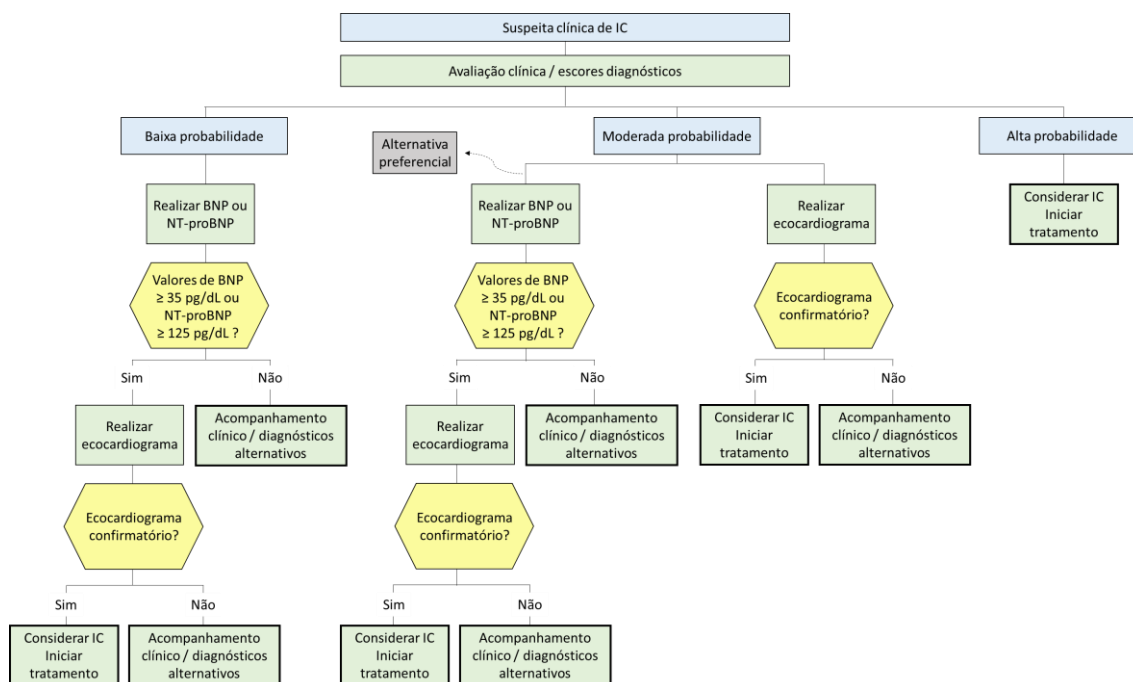
<b>Outras causas de origem cardíaca</b>
Síndromes coronarianas agudas
Embolia pulmonar
Miocardite
Hipertrofia ventricular esquerda
Cardiomiopatia hipertrófica ou restritiva
Doença valvar
Doença cardíaca congênita
Taquiarritmias atriais e ventriculares
Contusão cardíaca
Cardioversão e choque de cardiodesfibrilador implantável
Procedimentos cirúrgicos envolvendo o coração
Hipertensão pulmonar
<b>Outras causas de origem não cardíaca</b>
Acidente vascular cerebral isquêmico
Hemorragia subaracnoidea
Disfunção renal moderada a grave
Disfunção hepática moderada a grave
Infecções graves (incluindo pneumonia e sepse)
Queimaduras graves
Anemia
Anormalidades metabólicas e hormonais graves

O fluxograma para diagnóstico da IC crônica encontra-se na **Figura 1**. O processo diagnóstico inicia-se pela avaliação clínica do paciente, pela qual o profissional pode classifica-lo em função da probabilidade de ele ter IC. Essa classificação pode ser realizada com o auxílio de escores clínicos, como os critérios de Boston (**Tabela 2**). Neste caso, pontuação igual ou inferior a 4 consiste em baixa probabilidade clínica (diagnóstico improvável) e entre 5 e 7 consiste em moderada probabilidade clínica (diagnóstico possível), necessitando, em ambos os casos, exames complementares para definição diagnóstica. Pacientes com baixa ou moderada probabilidade clínica de IC devem submeter-se à investigação inicial com a dosagem sérica de BNP ou com NT-proBNP. Pacientes com resultados negativos devem ser acompanhados clinicamente e investigados para outras hipóteses diagnósticas. Aqueles com resultados positivos devem seguir a investigação com ecocardiografia transtorácica para confirmação diagnóstica de IC.



Em pacientes com probabilidade moderada, apesar de a investigação inicial com BNP ou NT-proBNP ser preferencial, a conduta inicial pode envolver diretamente a realização de ecocardiografia caso haja facilidade de acesso e alta disponibilidade desse recurso.

**Figura 1 - Fluxograma para diagnóstico de IC crônica**



Em pacientes com probabilidade moderada, apesar de a investigação inicial com BNP ou NT-proBNP ser preferencial, a conduta inicial pode envolver de imediato a realização de ecocardiografia, caso haja facilidade de acesso e alta disponibilidade deste recurso.

Em pacientes com alta probabilidade clínica, não se recomendam testes diagnósticos, em especial BNP ou NT-proBNP. Nesses pacientes, a probabilidade de IC continua alta mesmo com resultados negativos dos peptídeos natriuréticos ou da ecocardiografia. A ecocardiografia não é necessária para fins diagnósticos nesses casos, mas deverá ser solicitada para mensurar a fração de ejeção e demais parâmetros cardíacos. Essa avaliação permite auxiliar a estratificação prognóstica, além de estabelecer comparativo para acompanhar a evolução desses parâmetros ao longo do tempo. Adicionalmente, essa avaliação permite descartar possível IC com fração preservada, que demanda encaminhamento a serviço especializado. O tratamento inicial deve ser iniciado antes do resultado da ecocardiografia. Detalhes

adicionais sobre as recomendações de diagnóstico da IC com fração de ejeção reduzida, assim como seu nível de evidência, grau de recomendação e referências utilizadas, encontram-se no **Apêndice 1**.

Apesar de o presente documento ser específico para IC com fração de ejeção reduzida, é importante atentar para a existência da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A apresentação clínica da ICFEP é a mesma da IC com fração de ejeção reduzida, e sua incidência vem aumentando com o envelhecimento da população. Deve-se suspeitar de ICFEP no paciente com achados característicos de IC na história clínica, exame físico, ecocardiografia e radiografia de tórax, com ecocardiografia com fração de ejeção normal (> 50%), em especial na apresentação de BNP ou NT-proBNP elevados, uma vez descartados outros diagnósticos diferenciais. Esse paciente deve ser encaminhado para atendimento na atenção especializada para avaliação diagnóstica e tratamento inicial.

Alguns pacientes podem apresentar as manifestações de IC de forma abrupta, seja referente a novos sintomas, seja referente a exarcebação da síndrome clínica existente. Pacientes com suspeita de IC aguda, assim como pacientes com IC crônica com descompensação aguda da doença, devem ser avaliados em serviço de emergência. Esses pacientes têm apresentação clínica diversa; em sua maioria, apresentam sintomas de congestão pulmonar ou sistêmica, mas podem apresentar sinais associados a baixo débito cardíaco, como hipoperfusão, hipotensão e choque. Adicionalmente, esses pacientes devem ser investigados quanto à causa subjacente à agudização, que pode ocorrer em função, por exemplo, de síndrome coronariana aguda, miocardite e doença valvar, entre outras.

## 6 - CLASSIFICAÇÃO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os pacientes com IC são classificados de acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA), a qual gradua a doença em 4 níveis (**Tabela 2**).

**Tabela 2** - Classificação funcional da New York Heart Association (NYHA)<sup>24</sup>

Classe NYHA	Descrição
I	Sem limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço, palpitações.
II	Discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam dispneia, cansaço, palpitações.
III	Importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidades inferiores causam dispneia, cansaço, palpitações.

IV	Limitações para realização de qualquer atividade física. Sintomas de IC em repouso.
----	---

Apesar de a classificação funcional da NYHA possuir certo grau de subjetividade em sua avaliação, uma vez que se baseia em atividades cotidianas que são variáveis entre os indivíduos, é de fácil aplicação e possui alta relevância clínica. Essa classificação auxilia na definição terapêutica e na avaliação da resposta ao tratamento, contribuindo para otimizar o atendimento clínico<sup>4</sup>

## 7 - TRATAMENTO

O tratamento da IC pode ser complexo e envolve ação coordenada de múltiplos profissionais da saúde, com a adoção de condutas medicamentosas e não medicamentosas. Detalhes adicionais sobre as recomendações encontram-se no **Apêndice 1**.

### 7.1 - Tratamento não medicamentoso

As intervenções não medicamentosas visam à redução da morbimortalidade e a melhora da qualidade de vida. A seguir, apresentam-se as principais condutas recomendadas.

#### Atividade física

A prática de exercício aeróbico é recomendada em pacientes com IC; entretanto, deve ser individualizada (para levar em conta as especificidades de cada paciente), idealmente com apoio de profissional especializado, como um educador físico. Um programa aplicável a boa parcela dos pacientes com IC inclui treino aeróbico progressivo, até um alvo de 25 a 60 min/dia, pelo menos 3 vezes por semana, podendo ser realizadas atividades como caminhadas e corridas leves em esteira ou ao ar livre e bicicleta ergométrica, de acordo com preferências do pacientes e perfil de comorbidades coexistentes, em especial do sistema osteoarticular<sup>12, 24</sup>. Sinais de alerta para a interrupção da atividade incluem o surgimento de angina, tontura ou piora no padrão da dispneia, devendo o paciente ser orientado sobre a possibilidade de surgimento desses sintomas e sobre a necessidade de informa-los ao profissional da saúde. Contraindicações à prática de exercício aeróbico incluem a presença de arritmia não controlada, doença valvar com estenose ou regurgitação, IC descompensada e pacientes com classe funcional grau IV. Pacientes mais graves (por exemplo, em classe funcional III ou com presença de comorbidades) devem realizar atividade supervisionada.

Atualmente, existem programas e locais públicos destinados à promoção da prática de exercício físico, como, no SUS, o Programa Academia da Saúde e os Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF), que podem auxiliar na promoção efetiva dessas práticas<sup>26, 27</sup>.

### **Restrição hidrossalina**

Indica-se que pacientes com IC com sinais e sintomas de congestão e em classe funcional avançada (III-IV) façam restrição hídrica. O nível de ingestão hídrica recomendado para pacientes ambulatoriais com IC é de 1 a 1,5 litro diário. Essa medida tem por objetivo reduzir sintomas relacionadas à congestão.

Recomenda-se também a restrição hídrica para pacientes que tiveram hospitalização recente por IC descompensada, particularmente nas primeiras semanas após a alta hospitalar, nos quais o incremento rápido de peso corporal pode indicar ingestão hídrica acima da ideal. A restrição hídrica não está indicada em pacientes estáveis em classe funcional I-II.

Em relação à ingestão de sódio, sugere-se dieta normossódica. Dietas restritivas (< 5 g sal/dia) tem mostrado piores resultados, possivelmente devido à redução de pressão oncótica intravascular, enquanto a dieta hipersódica pode levar à retenção hídrica (**Apêndice 1**).

### **Redução de peso**

A perda de peso deve ser orientada em paciente com IC e Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 35 kg/m<sup>2</sup>, seguindo as recomendações gerais para o controle da obesidade, que visam à prevenção de doenças cardiovasculares e melhora de sintomas como dispneia e intolerância ao exercício físico. Para pacientes com IMC inferior a 35 kg/m<sup>2</sup> (obesidade I), sugere-se não orientar redução de peso, salvo a presença de outras condições clínicas para a qual seja indicada (por exemplo, diabetes mellito ou osteoartrose).

Apesar de não haver evidência quanto a intervenções para perda de peso em pacientes com IC, estudos observacionais mostraram menor mortalidade e menos hospitalizações em pacientes com IC e sobrepeso, quando comparados a pacientes eutróficos (**Apêndice 1**).

## **7.2 - Tratamento medicamentoso**

O objetivo deste tratamento é a melhora clínica, o aumento da capacidade funcional e a redução de comorbidades, podendo ser utilizados de forma combinada quando apropriado. O **Fluxograma 2** (item 11, adiante) esquematiza o tratamento medicamentoso dos pacientes com IC.

### **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)**

São indicados para tratamento de pacientes com IC, excluídos casos de intolerância, contraindicação e em gestantes (por risco de malformações fetais). Sugere-se iniciar o tratamento com IECA em doses baixas, que devem ser aumentadas gradualmente até as maiores doses toleradas dentro do alvo terapêutico. Qualquer medicamento da classe IECA pode ser usado para o tratamento da IC, sendo o enalapril e o captopril os medicamentos com maior experiência de uso.

Os efeitos adversos mais relevantes são tosse, hipotensão, insuficiência renal, hipercalemia e angiodema. A disfunção renal induzida por esse medicamento é um possível indicador de doença renovascular subjacente, e a monitorização periódica da função renal e de eletrólitos é indicada, em especial em pacientes com tal predisposição. O aumento da creatinina sérica pode ocorrer após o início da terapia; geralmente é inferior a 10%-20% e não progressivo; 6,4% dos pacientes desenvolvem hipercalemia (> 5,5 mEq/L), sendo mais frequente naqueles com creatinina sérica elevada<sup>28</sup>. Assim, indica-se avaliação clínica e monitorização periódica da função renal e de eletrólitos nesses pacientes.

### **Betabloqueadores**

São indicados para pacientes com IC e podem ser iniciados em associação a IECA. Os betabloqueadores são o succinato de metoprolol, bisoprolol e carvedilol, sem evidência de superioridade entre eles.

O tratamento deve ser iniciado em pacientes compensados (não congestos), em dose baixa e gradualmente aumentada até as maiores doses toleradas ou a dose-alvo. Os pacientes devem ser orientados sobre possível piora funcional discreta nas fases iniciais do tratamento.

Níveis pressóricos e frequência cardíaca baixos, desde que assintomáticos, são tolerados e não devem ser motivo para redução de dose ou suspensão do uso de betabloqueadores. Inexiste certeza do benefício de outros betabloqueadores, como propranolol e atenolol, uma vez que esses não foram adequadamente avaliados em pacientes com IC e, portanto, seu uso não é preconizado nestas Diretrizes.

### **Antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II)**

Devem ser utilizados em caso de pacientes com IC e com intolerância ou contraindicação aos IECA, em especial aqueles que desenvolvem tosse com o uso de IECA. Assim como no uso de IECA, a avaliação clínica e a monitorização periódica da função renal e de eletrólitos são indicadas nesses pacientes. É

importante salientar que pacientes intolerantes a IECA devido a hipercalemia e perda de função renal não são candidatos ao uso de ARA II. Não se recomenda associar ARA II e IECA em pacientes com IC devido ao maior risco de piora de função renal<sup>29</sup>.

### **Antagonistas da aldosterona**

São indicados para pacientes com insuficiência cardíaca com fração reduzida e que permanecem sintomáticos (classe II-IV da NYHA) apesar de tratamento com IECA/ARA II e betabloqueador nas maiores doses toleradas. Devem ser utilizados com cautela em pacientes com perda da função renal e níveis de potássio sérico > 5,0 mmol/L, especialmente pelo risco de hipercalemia.

Após o início do tratamento, é importante a dosagem periódica de potássio sérico (por exemplo, após 1ª semana, 1º mês de tratamento e, depois, a cada 1-4 meses), assim como quando houver aumento da dose. Associações com medicamentos como IECA, ARA II e diuréticos tiazídicos podem favorecer o surgimento de hipercalemia, sendo necessárias dosagens periódicas de potássio sérico em caso de mudanças posológicas maiores.

No Brasil, o único antagonista da aldosterona disponível é a espironolactona.

### **Hidralazina e nitrato**

Historicamente, a associação de hidralazina e nitrato foi a primeira conduta de tratamento vasodilatador com benefícios clínicos prováveis em pacientes com IC, tendo sido amplamente utilizada na década de 1980. No contexto atual do tratamento da IC, essa associação tem sido preconizada particularmente em pacientes intolerantes a IECA e ARA II por hipercalemia e perda de função renal. Da mesma forma que os IECA, o tratamento é iniciado com doses baixas, com aumento gradual conforme a tolerância.

Adicionalmente, essa associação medicamentosa pode ser utilizada em pacientes que persistem em classe funcional III e IV da NYHA, apesar de o tratamento estar otimizado (uso de IECA/ARA II, betabloqueador e antagonista da aldosterona). Essa conduta terapêutica é especialmente preconizada na população negra, para a qual há maior evidência de seu benefício. Na população não negra, as evidências de benefício são mais frágeis, e seu uso também pode ser considerado em pacientes muito sintomáticos (classe III e IV), em uso de IECA/ARA II e betabloqueadores, particularmente naqueles com cardiopatia de origem hipertensiva, com níveis pressóricos não otimizados.

## **Digoxina**

O benefício do uso da digoxina se restringe a pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento com IECA/ARA II, betabloqueador e antagonista da aldosterona. A digoxina possui uma estreita janela terapêutica e provoca efeitos tóxicos como arritmias, redução da condução atrioventricular, bradicardia sinusal, náusea, vômitos, diarreia e distúrbios visuais.

Doses baixas (0,125 µg/mL em dias alternados) são preferíveis, podendo-se aumentar com cautela as doses caso persistam os sintomas. A dosagem de níveis séricos de digoxina pode ser realizada para ajuste de dose ou na suspeita clínica de intoxicação. Deve-se ter cautela com seu uso em pacientes com função renal alterada, baixo peso, idosos ou dificuldades de entendimento sobre o uso do medicamento; nestes casos, é boa prática iniciar com doses baixas e ajustar de acordo com sintomatologia e dosagem sérica, para assegurar eficácia e segurança.

## **Diuréticos (de alça ou tiazídicos)**

Os diuréticos são eficazes no tratamento da congestão. Inexistem evidências para o seu uso em pacientes sem sintoma ou sinal de congestão.

Os diuréticos de alça produzem diurese mais intensa e de menor duração que os diuréticos tiazídicos, sendo preferencialmente utilizados. Já em pacientes com congestão resistente, podem ser utilizados em combinação dado o efeito sinérgico entre eles.

Os pacientes podem ser orientados para autoajustar a dose diurética com base no monitoramento de sintomas, sinais de congestão (edema periférico) e peso diário. A monitorização periódica da função renal e de eletrólitos, em especial dos níveis séricos de potássio, sódio e magnésio, é recomendada dadas as possíveis interações com outros fármacos utilizados para IC.

## **Sacubitril/valsartana**

O medicamento composto sacubitril/valsartana consiste na associação de um fármaco inibidor da neprilisina (sacubitril), inibindo a degradação de substâncias vasodilatadoras, com um antagonista do receptor da angiotensina II (valsartana). O uso de sacubitril/valsartana foi associado a redução de mortalidade e hospitalização em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e níveis elevados de BNP / NT-proBNP, havendo maior certeza desse benefício em pacientes classe funcional NYHA II com até 75 anos de idade.

Assim, preconiza-se a substituição de IECA ou ARA II por sacubitril/valsartana em pacientes com IC que satisfaçam as seguintes condições:

- Idade inferior a 75 anos
- Classe funcional NYHA II
- Fração de ejeção reduzida ( $\leq 35\%$ )
- BNP > 150 ou NT-ProBNP > 600
- Em tratamento otimizado (uso de doses máximas toleradas dos medicamentos preconizados - IECA ou ARA II, betabloqueadores, espironolactonas e doses adequadas de diuréticos em caso de congestão).
- Sintomáticos (sintomas como dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes),

A dose inicial recomendada é de 24 mg/26 mg duas vezes ao dia. Em pacientes com uso prévio de altas doses de IECA ou ARA II e pressão arterial preservada (acima de 100 mmHg), a dose inicial recomendada é de 49 mg/51 mg duas vezes ao dia. As doses devem ser progressivamente aumentadas a cada 2 a 4 semanas, acompanhadas de monitoramento da função renal e eletrólitos e hipotensão, até a dose alvo de 97 mg/103 mg duas vezes ao dia.

A definição de classe funcional, paciente sintomático e tratamento otimizado é complexa, e por isso a prescrição inicial do medicamento deve ser realizada preferencialmente por médico especialista. Uma vez iniciado o tratamento, o acompanhamento do paciente em uso de sacubitril/valsartana pode ser feito na atenção primária.

O sacubitril/valsartana é bem tolerado, e os eventos adversos mais comuns são hipotensão e tontura. Foi relatado angioedema em alguns pacientes. Devido ao risco de perda de função renal e de angioedema, esse medicamento composto não deve ser utilizado concomitantemente com IECA ou com outro ARA II. Em pacientes com uso prévio de IECA deve-se iniciar o tratamento com sacubitril/valsartana pelo menos 36 horas após a última dose de IECA, em especial para minimizar o risco de eventos adversos.

### **Ivabradina**



Em 03/03/2016, a CONITEC avaliou a proposta de incorporação da ivabradina ao SUS e, com base nas evidências, que demonstraram que o efeito do medicamento é conscrito à diminuição de internações com aumento de risco de fibrilação atrial, não recomendou incorporação desse medicamento no SUS<sup>30</sup>.

## 8 - FÁRMACOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

As **tabelas 3 e 4** apresentam as recomendações para o tratamento medicamentoso da IC.

**Tabela 3** - Doses e principais efeitos adversos dos medicamentos para IC disponíveis na RENAME<sup>4</sup>

	Dose inicial	Dose-alvo	Principais eventos adversos
<b>IECA</b>			
Maleato de enalapril	2,5 mg, 2 x ao dia	10-20 mg, 2 x ao dia	Hipercalemia, perda de função renal (piora de até 30% da creatinina aceitável), tosse.
Captopril	6,25 mg, 3 x ao dia	50 mg, 3 x ao dia	
<b>ARA II</b>			
Losartana potássica	25 mg, 1 x ao dia	150 mg ao dia (tomada 1-2 x ao dia)	Hipercalemia, perda de função renal (piora de até 30% da creatinina aceitável).
<b>Betabloqueadores</b>			
Succinato de metoprolol	12,5-25 mg, 1 x ao dia	200 mg, 1 x ao dia	Bradycardia (bloqueio atrioventricular), hipotensão postural, fadiga, piora da insuficiência cardíaca e da claudicação intermitente.
Carvedilol	3,125 mg, 2 x ao dia	25 mg, 2 x ao dia	
<b>Antagonista da aldosterona</b>			
Espironolactona	12,5-25 mg, 1 x ao dia	25-50 mg, 1 x ao dia	Hipocalemia, ginecomastia e redução da excreção renal de digoxina.
<b>Hidralazina + isossorbida</b>			
Hidralazina	12,5-25 mg, 3 x ao dia	50-100 mg, 3 x ao dia	Cefaleia, taquicardia, palpitação
Dinitrato de isossorbida	10-20 mg, 3 x ao dia	40 mg, 3 x ao dia	Cefaleia, hipotensão, hipotensão postural, síncope.
Mononitrato de isossorbida	10-20 mg, 3 x ao dia	20-40 mg, 3 x ao dia	

<b>Digitálico</b>			
Digoxina	0,125 mg em dias alternados a 0,25 mg, 1 x ao dia	Dosagem de nível sérico pode auxiliar no ajuste	Janela terapêutica pequena. Arritmias, distúrbios gastrointestinais e visuais e alterações eletrocardiográficas.
<b>Inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina</b>			
Sacubitril/valsartana	Sacubitril 24 mg / valsartana 26 mg, 2x ao dia	Sacubitril 97 mg / valsartana 103 mg, 2x ao dia	Hipotensão, hipercalemia, tosse, tontura, perda de função renal, angioedema.

**Tabela 4 - Doses de diuréticos usualmente utilizadas na insuficiência cardíaca<sup>4</sup>**

<b>Diurético</b>	<b>Dose inicial (mg)</b>	<b>Dose usual (mg)</b>
<b>De alça*</b>		
Furosemida	20-40	40-240
<b>Tiazídicos**</b>		
Hidroclorotiazida	25	12,5-100

\* As doses são ajustadas de acordo com a presença de congestão. São utilizados inicialmente 1 vez ao dia, podendo-se utilizar 2-3 vezes ao dia.

\*\* Não utilizar se taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, a menos que em associação com diurético de alça, devendo ser realizada dosagem sérica periódica de eletrólitos.

## **9 – ACOMPANHAMENTO**

Na maioria dos casos, a apresentação da insuficiência cardíaca não é grave, sendo o acompanhamento preferencialmente ambulatorial, no âmbito da Atenção Primária, para avaliação da resposta terapêutica e potenciais necessidades de ajuste do tratamento medicamentoso. A atenção, em conjunto com serviço especializado, deve ser realizada em: (a) pacientes com doença descompensada agudamente; (b) pacientes com classe funcional NYHA III-IV apesar do tratamento clínico otimizado; (c) pacientes com internação hospitalar recente por insuficiência cardíaca; e (d) pacientes com disfunção cardíaca grave que possam ser candidatos a dispositivos ou transplante cardíaco.

### **Telemonitoramento por suporte telefônico**

Apesar da grande variabilidade das intervenções relacionadas ao telemonitoramento do paciente com IC, geralmente adaptadas ao contexto local, evidências procedentes de ensaios clínicos mostram redução de mortalidade e hospitalização com programas estruturados de telemonitoramento<sup>11</sup>. Os

serviços de saúde podem considerar a realização de telemonitoramento por suporte telefônico em pacientes com IC, em especial para aqueles com maior risco de instabilização, como após alta hospitalar, classe funcional III ou IV, ou ainda aqueles com dificuldade de locomoção.

As orientações devem ser preferencialmente realizadas por profissionais com curso superior com foco em orientações clínicas e educacionais (conhecimento sobre IC, autocuidado, monitorização de sintomas e sinais, orientações sobre o uso de medicamentos e cuidados não medicamentosos). Inexiste consenso na literatura sobre a frequência das ligações e a maneira correta de monitorar o paciente, podendo o telemonitoramento ser individualizado de acordo com a condição clínica do paciente e a disponibilidade de recursos humanos, materiais e financeiros.

## 10 – REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados nestas Diretrizes.

A Atenção Primária no SUS dispõe do arsenal medicamentoso para o tratamento ambulatorial da IC. Centros especializados (clínicas e ambulatórios) são encontrados nos grandes centros metropolitanos, a maioria vinculada a hospitais universitários e filantrópicos com atendimento multidisciplinar e acesso a dispositivos de estimulação elétrica (cardiodesfibriladores implantáveis) e centros transplantadores. A **Tabela 5** indica que pacientes com IC devem ser acompanhados na Atenção Primária, em serviços especializados ou ser encaminhados a serviços de emergência.

Na relação de moléstias consideradas para fins de concessão de benefício previdenciário está a cardiopatia grave. Dado que o CID-10 de IC isoladamente não configura cardiopatia grave, é importante que o médico que faz o acompanhamento do paciente informe, para fins previdenciários, o tempo de doença, a classe funcional NYHA, a presença de disfunção ventricular e o tratamento em uso.

**Tabela 5** - Níveis de atenção à saúde para pacientes com IC e referenciamento para serviço especializado<sup>31</sup>

Atenção Primária à Saúde (APS)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspeita clínica de IC; ou</li><li>• Classe funcional I e II; ou</li><li>• Pacientes com diagnóstico recente, em otimização do tratamento.</li></ul>
--------------------------------	--

Serviço especializado*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Classe funcional NYHA II com critérios para início de sacubitril/valsartana</li> <li>• Classe funcional NYHA III e IV em pacientes já com tratamento clínico otimizado em uso de doses maximamente toleradas de IECA/ARAII, betabloqueador e espirolactona; ou</li> <li>• Episódio de internação hospitalar devido a insuficiência cardíaca descompensada no último ano; ou</li> <li>• Suspeita de insuficiência cardíaca sem possibilidade de investigação com ecocardiografia ou peptídeo natriurético cerebral; ou</li> <li>• Disfunção ventricular grave, sintomáticos com terapia otimizada, candidatos a dispositivos ou transplante cardíaco; ou</li> <li>• Pacientes com IC que apresentam fibrilação atrial; ou</li> <li>• Pacientes com diagnóstico ou suspeita de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.</li> </ul>
Serviço de emergência	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com IC com sinais de hipoperfusão, síncope ou com piora recente de sintomas e sinais de congestão, ou</li> <li>• Suspeita de IC aguda.</li> </ul>

\* Nestes casos, a APS é corresponsável pelo atendimento dos pacientes e pela atenção a demais problemas de saúde.

Existem algumas situações que devem ser lembradas como motivadoras de encaminhamento para o atendimento na atenção especializada: pacientes com indicação de dispositivos de estimulação elétrica ou cardiodesfibrilador implantável, pacientes com indicação para transplante cardíaco e pacientes com fibrilação atrial. Todas essas condições têm diretrizes específicas do Ministério da Saúde para o seu tratamento<sup>32</sup>.

É comum a coexistência de IC com fibrilação atrial, podendo levar a complicações embólicas e a exarcebação de sintomas de IC. Alguns aspectos devem ser considerados nesses pacientes, como a identificação de causas corrigíveis, a necessidade de controle de ritmo e de frequência cardíaca e a necessidade de anticoagulação. Sugere-se que esses pacientes sejam avaliados em serviço especializado com acompanhamento concomitante na Atenção Primária.

Com relação aos casos mais avançados da doença, intervenções de cunho especializado, como implante de dispositivos e transplante cardíaco, podem ser consideradas. A terapia de resincronização cardíaca (TRC) é indicada para pacientes com tratamento clínico otimizado, ainda sintomáticos, principalmente com classe funcional III e IV e QRS > 150 ms. Cardiodesfibriladores implantáveis (CDIs) possuem benefício documentado em pacientes com maior risco de morte súbita (por exemplo, parada

cardíaca prévia ou história de taquicardia ventricular sustentada). O transplante cardíaco é reservado a pacientes com IC funcional III, conforme indicação médica, critérios estabelecidos pelo SUS e na ausência de outras alternativas disponíveis<sup>32,33</sup>.

O escopo destas Diretrizes não contempla essas terapias, mas o médico da Atenção Primária deve conhecer a existência de tais terapêuticas e saber reconhecer o indivíduo que precisa de encaminhamento para ambulatório especializado em IC. O protocolo de encaminhamento consegue abranger tais pacientes<sup>34</sup>.

Na **Tabela 6**, são apresentadas as recomendações para o gestor da saúde no que tange à cobertura de insumos e ações em saúde relacionada às presentes Diretrizes.

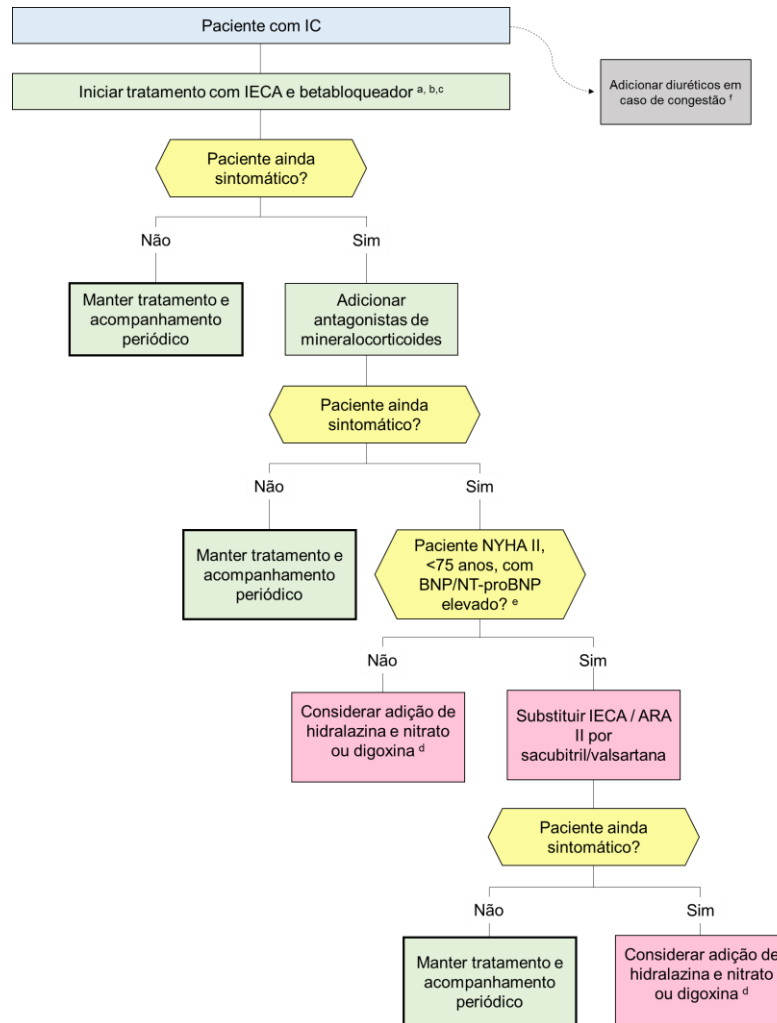
**Tabela 6 - Recomendações para o gestor em saúde para cobertura da IC**

<b>I – Diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica</b>	
<b>Recomendações para cobertura</b>	<b>Considerações</b>
<b>Recomendação 1:</b> Deve-se disponibilizar ecocardiografia para diagnóstico de IC.	A ecocardiografia é um exame necessário para o diagnóstico e para a avaliação etiológica e prognóstica da IC. A informação da função ventricular é modificadora de conduta e, portanto, essencial para a otimização do atendimento desses pacientes.
<b>Recomendação 2:</b> Deve-se disponibilizar BNP ou NT-proBNP para diagnóstico de IC.	O BNP ou o NT-proBNP devem ser disponibilizados, podendo acelerar o processo diagnóstico em pacientes com baixa e moderada probabilidade clínica de IC. Os exames são intercambiáveis, sendo necessária a disponibilização de apenas um deles.
<b>II – Tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca crônica</b>	
<b>Recomendações para cobertura</b>	<b>Considerações</b>
<b>Recomendação 3:</b> Deve-se disponibilizar pelo menos um dos medicamentos da classe de IECA, antagonista do receptor da angiotensina (ARA II), betabloqueadores (succinato de metoprolol ou carvedilol),	As alternativas presentes na RENAME são: captopril, enalapril, losartana, carvedilol, succinato de metoprolol, furosemida, hidroclorotiazida, isossorbida, hidralazina, espironolactona e digoxina. Para a liberação desses medicamentos, não há necessidade de comprovação diagnóstica com ecocardiografia ou BNP/NT-proBNP.

sacubitril/valsartana, antagonista da aldosterona, diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, isossorbida, hidralazina e digoxina.	
<b>III – Tratamento não medicamentoso da insuficiência cardíaca crônica</b>	
<b>Recomendações para cobertura</b>	<b>Considerações</b>
<b>Recomendação 4:</b> Deve-se considerar estratégias para promover o cuidado coordenado e multidisciplinar e o telemonitoramento.	Em nível populacional, podem ser ofertados programas para promoção de autocuidado, redução de peso e exercício físico, como os Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF), e o monitoramento guiado por contato telefônico. Apesar de desejável, a implementação é opcional, devendo ser levados em consideração para o processo decisório fatores como custos e prioridades de saúde pública.

## 11 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

**Flugograma 2** - Algoritmo do tratamento medicamentoso da IC com fração de ejeção reduzida.



IECA: Inibidores da enzima conversora de angiotensina.

- IECA deve ser iniciado em doses baixas, gradualmente aumentadas até a dose máxima tolerada.
- Em pacientes intolerantes a IECA, utilizar ARAII (antagonistas dos receptores de angiotensina II)
- Beta-bloqueadores devem ser iniciados em pacientes compensados (não congestionados), em dose baixa; a dose deve ser gradualmente aumentada até a dose máxima tolerada.
- Isossorbida e hidralazina são indicados principalmente para hipertensos, negros e pacientes não tolerantes a IECA ou ARA II.
- BNP > 150 (ou NT-ProBNP > 600)
- Os diuréticos de alça são preferencialmente recomendados, por produzirem diurese mais intensa. Em pacientes com congestão resistente, a sua combinação pode ser utilizada pois tem efeitos sinérgicos.

## 12 – REFERÊNCIAS

1. Colluci WS. Evaluation of the patient with suspected of heart failure [Internet]. UpToDate; 2017. [acesso em 02 out 2017]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-suspected-heart-failure?source=search\\_result&search=heart+failure&selectedTitle=8~150](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-suspected-heart-failure?source=search_result&search=heart+failure&selectedTitle=8~150).
2. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca – Aspectos Clínicos, Qualidade Assistencial e Desfechos Hospitalares. *Arq Bras Cardio*. 2015; 104(6):433-442.
3. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [internet]. [acesso em 28 dez 2017]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>.
4. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al. Atualização da diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98(1 supl. 1):1-33.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016. [acesso em 28 dez 2017]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Diretrizes\\_Metodologicas\\_WEB.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Diretrizes_Metodologicas_WEB.pdf)
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos de fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
7. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Ver*. 2014; 19(4):439-451.
8. Thomsen MM, Lewinter C, Køber L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. *ESC Heart Fail*. 2016; 3(4):235-244.
9. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 April 18; (4):CD003040.
10. De Vecchis R, Baldi C, Cioppa C, Giasi A, Fusco A. Effects of limiting fluid intake on clinical and laboratory outcomes in patients with heart failure. *Herz*. 2016; 41(1):63-75.
11. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JG. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 31; (10):CD007228.
12. Belli KC. Associação das variáveis de prescrição de exercício e características clínicas com efeitos do treinamento aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: revisão sistemática e metanálise [tese]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. [acesso em 10 mar 2017]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/150662>.
13. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115(10):1428-34.
14. Qin W, Liu F, Wan C. A U-shaped association of body mass index and all-cause mortality in heart failure patients: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Cardiovasc Ther*. 2017; 35(2).
15. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandia I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014; 186 (3):e123-e142.



16. GRADEpro. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Hamilton (Ontário): McMaster University, 2015. [acesso em 10 nov 2017]. Disponível em: [gradepr.org](http://gradepr.org).
17. Burri E, Hochholzer K, Arenja N, Martin-Braschler H, Kaestner L, Gekeler H, et al. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *J Intern Med*. 2012; 272(5):504-13.
18. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med*. 1971; 285(26):1441-6.
19. Harlan WR, oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med*. 1977; 86(2):133-8.
20. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Dis*. 1985; 38(9):733-9.
21. Eriksson H, Caidahl K, Larsson B, Ohlson LO, Welin L, Wilhelmsen L, et al. Cardiac and pulmonary causes of dyspnoea—validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: the study of men born in 1913. *Eur Heart J*. 1987; 8(9):1007-14.
22. Beck-da-Silva L, Rohde LE, Goldraich L, Clausell N. Clinical findings, natriuretic peptides, and echocardiography: integrating tools to optimize heart failure management. *Congest Heart Fail*. 2007; 13(3):158-163.
23. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, Grazziotin TC, Palombini DV, Polanczyk CA, et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2004; 20(7):697-702.
24. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al. II Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(3 supl.3):1-65
25. Kelder JC, Cowie MR, McDonagh TA, Hardman SM, Grobbee DE, Cost B, et al. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. *Heart*. 2011; 97(12):959-63.
26. Kuhmmer R, Lazzaretti RK, Guterres CM, Raimundo FV, Leite LE, Delabary TS, et al. Effectiveness of multidisciplinary intervention on blood pressure control in primary health care: a randomized clinical trial. *BMC Health Serv Res*. 2016; 16:456.
27. De Sá GBAR, Dornelles GC, Cruz KG, Amorim RC de A, Andrade SSC de A, Oliveira TP, et al. O Programa Academia da Saúde como estratégia de promoção da saúde e modos de vida saudáveis: cenário nacional de implementação. *Ciênc saúde coletiva*. 2016; 21(6):1849-1860.
28. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation*. 2001; 104(16):1985-91.
29. 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: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27):2129-2200.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca  $\geq 70$  bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016. [acesso em 28 dez 2017].

- Disponível em:  
[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio\\_Ivabradina\\_InsufCardiaca\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Ivabradina_InsufCardiaca_final.pdf).
31. TelessaúdeRS. RegulaSUS: protocolos de regulação ambulatorial: cardiologia adulto [internet]. Porto Alegre: UFRGS; 2016. [acesso em 10 out 2017]. Disponível em:  
[https://www.ufrgs.br/telessaunders/documentos/protocolos\\_resumos/cardio\\_adulto.pdf](https://www.ufrgs.br/telessaunders/documentos/protocolos_resumos/cardio_adulto.pdf).
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 307 de 26 de março de 2016. Aprova o Protocolo de Uso de marca-passos cardíacos implantáveis e ressincronizadores [Internet]. Diário Oficial da União, 30 de março de 2016; 60. [acesso em 28 dez 2017]. Disponível em:  
[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/PortariaSAS\\_307\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2016/PortariaSAS_307_2016.pdf).
33. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009. Aprova o regulamento técnico do sistema nacional de transplantes [Internet]. Diário Oficial da União, 2009. [acesso em 28 dez 2017]. Disponível em:  
[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600\\_21\\_10\\_2009.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html).
34. Brasil. Ministério da Saúde. Cardiologia [internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. (Protocolos de encaminhamento da atenção básica para a atenção especializada; v. 2). [acesso em 28 dez 2017]. Disponível em:  
[http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/Protocolos\\_AB\\_Vol2\\_Cardiologia.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/Protocolos_AB_Vol2_Cardiologia.pdf)

## APÊNDICE 1

### PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO DAS DIRETRIZES

Estas Diretrizes têm como público-alvo os profissionais de saúde envolvidos na atenção do paciente com insuficiência cardíaca (IC), em especial médicos e enfermeiros que atuam na Atenção Primária e na Atenção Especializada, ambulatorial, no Sistema Único de Saúde (SUS).

Os indivíduos com IC na sua apresentação crônica estável, com fração de ejeção reduzida – definida como < 50% – são a população-alvo destas recomendações. As recomendações são aplicáveis a pacientes ambulatoriais, com classe funcional NYHA I, II e III; contudo, algumas recomendações também podem se estender a pacientes com classe funcional IV.

Os pacientes com IC aguda ou com IC crônica descompensada não foram alvos destas Diretrizes. Da mesma forma, o presente documento não avalia intervenções em nível de atendimento especializado ou atenção hospitalar.

## METODOLOGIA

O Hospital Moinhos de Vento, de Porto Alegre, coordenou o trabalho de elaboração desta diretriz, construída em parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS). O projeto foi financiado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

O desenvolvimento destas Diretrizes seguiu o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014) e pela Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016). A diretriz foi desenvolvida com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no GIN-McMaster *Guideline Development Checklist* (SCHÜNEMANN *et al.*, 2014).

O grupo elaborador incluiu representantes do Projeto de Desenvolvimento de Diretrizes Clínico-assistenciais para o SUS, do Hospital Moinhos de Vento, gestores de saúde, representantes o DGITS/SCTIE/MS, profissionais da saúde e representante de pacientes. Os integrantes declararam não haver qualquer conflito de interesse na elaboração destas Diretrizes.

## **DEFINIÇÃO DO TÓPICO E ESTABELECIMENTO DAS QUESTÕES PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho)**

As questões a serem tratadas foram estabelecidas em reunião em dezembro de 2016 entre médicos da atenção primária, médicos cardiologistas especialistas em IC, equipe multiprofissional composta por enfermeiro, nutricionista e educador físico, representante de serviço de telemedicina de apoio à atenção primária, representantes do Ministério da Saúde, representante de pacientes e grupo elaborador das Diretrizes Brasileiras. O escopo das Diretrizes Brasileiras foi redigido e validado posteriormente à reunião, abrangendo 18 questões clínicas.

## **Obtenção de evidências para efetividade**

Para elaborar estas Diretrizes, foram realizadas 16 revisões sistemáticas. Seis dessas revisões foram novas (CRD42017070397, sódio), abrangendo questões sobre ecocardiografia, IECA em doses altas, hidralazina/isossorbida no paciente com IC sintomática, diuréticos, hidralazina/isossorbida no paciente IC não tolerante e restrição de sódio. Dez revisões foram atualizações de revisões sistemáticas recentes

identificadas na literatura, abrangendo questões sobre BNP, NT-proBNP, IECA, IECA vs. ARA II, ARA II, betabloqueador, antagonista da aldosterona, digoxina, restrição hídrica e telemonitoramento por suporte telefônico (BOOTH et al., 2014; THOMSEN, 2016; HERAN et al., 2012; VECCHIS et al., 2015; INGLIS et al., 2015). Para as questões sobre redução de peso e exercício físico em pacientes com IC, foi realizada uma busca estruturada por revisões sistemáticas, sendo selecionada a revisão mais recente para os desfechos de interesse (BELLI, 2016; SHARMA et al., 2015; QIN et al., 2017).

As seis novas revisões sistemáticas e nove das atualizações foram realizadas por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados. Em uma atualização (INGLIS et al., 2015), embora tenham sido utilizados métodos sistemáticos, a seleção e a extração de dados foi feita por um único pesquisador, seguindo metodologia de revisões sistemáticas rápidas (TRICCO et al., 2015; KELLY, 2016). Os dados extraídos foram sumarizados. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas. Quando possível, foi realizada metanálise utilizando modelo de efeitos aleatórios, sendo realizadas análises de sensibilidade quando adequado. Análise de metarregressão e análises de viés de publicação foram realizadas quando houve número suficiente de estudos identificados. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando o teste I-quadrado. Para as análises referentes às questões de intervenção, foi utilizado o software R (versão 3.2.3), pacote meta. Para as análises referentes às questões de diagnóstico, foi utilizado o software Meta-DiSC (ZAMORA et al., 2006).

1. Para responder à questão sobre uso de NT-proBNP/BNP para diagnóstico de IC, foi realizada atualização da revisão sistemática conduzida por Booth et al. (2014), por ser a mais atual, com adequada qualidade metodológica. Além disso, a revisão apresenta a estratégia de busca, tornando possível sua atualização. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e EMBASE a partir de janeiro de 2012. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão a acurácia do teste (sensibilidade, especificidade, valor preditivo, curva ROC).

2. Para responder à questão sobre uso de ecocardiografia para diagnóstico de IC, foi realizada uma nova revisão sistemática. A busca pela literatura foi realizada até agosto de 2017, nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Google Scholar, sendo esta última limitada às primeiras 40 telas (400 citações). Além disso, foi realizada a busca manual de estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados e de uma revisão sistemática prévia que comparou a ecocardiografia à

ressonância magnética cardíaca (PICKETT et al., 2015). Entre os desfechos avaliados estão a acurácia do teste (sensibilidade, especificidade, valor preditivo, curva ROC).

3. Para responder às questões sobre o uso de IECA, ARA II, betabloqueador, antagonista da aldosterona e digoxina, foi realizada uma atualização da revisão sistemática realizada por Thomsen et al. (2016). Essa revisão foi escolhida por ser recente e por apresentar a estratégia de busca para atualização. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) de 16 de dezembro de 2014 (data final da busca de Thomsen et al., 2016) até 4 de abril de 2017.

4. Para responder à questão sobre IECA em doses altas em comparação com IECA em doses baixas, foi realizada uma nova revisão sistemática. A busca foi realizada utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane CENTRAL e LILACS, sem restrição de idioma, até julho de 2017. Os desfechos avaliados incluíram mortalidade geral, mortalidade cardiovascular, hospitalização cardiovascular, hospitalização geral, capacidade funcional e efeitos adversos.

5. Para responder à questão sobre uso de IECA de rotina em comparação a ARA II, foi atualizada a revisão sistemática realizada por Heran et al. (2012), por ser a mais recente e por apresentar a estratégia de busca para replicação. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via OVID) de 16 de julho de 2010 (data final da busca de Heran et al., 2012) até 5 de abril de 2017. Entre os desfechos avaliados estão mortalidade, mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.

6. Para responder à questão sobre combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC não tolerante a IECA/ARA II, foi realizada uma nova revisão sistemática. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane CENTRAL e LILACS até junho de 2017. Os desfechos avaliados incluem mortalidade, efeitos adversos e capacidade funcional.

7. Para responder à questão sobre diuréticos de alça e tiazídicos de rotina, foi realizada uma nova revisão sistemática para avaliar congestão, além de uma atualização da revisão sistemática realizada por Faris et al. (2012) para avaliar mortalidade. Para o desfecho “congestão”, a busca na literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e EMBASE, até fevereiro de 2017. Para o desfecho “mortalidade”, foi realizada atualização da revisão de Faris et al. (2012) na base de dados MEDLINE (via OVID) a partir de fevereiro de 2011 (data final da busca de Faris et al., 2012) até setembro de 2017.

8. Para responder à questão sobre a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC sintomática associada a IECA/ARA II (tratamento clínico otimizado), foi realizada uma nova revisão

sistemática. A busca foi realizada utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane CENTRAL e LILACS até junho de 2017. Entre os desfechos avaliados estão mortalidade e hospitalização.

9. Para responder à questão sobre exercício físico em pacientes com IC, foi realizada uma busca estruturada por revisões sistemáticas, sendo selecionada a revisão mais recente para os desfechos de interesse (BELLI, 2016). Os desfechos avaliados foram mortalidade geral, mortalidade cardíaca, hospitalização geral, hospitalização por IC e capacidade funcional.

10. Para responder à questão sobre restrição de sódio para pacientes com IC, foi realizada uma nova revisão sistemática. A busca pela literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane CENTRAL e LILACS, sem restrição de idioma, até julho de 2017. Entre os desfechos avaliados estão mortalidade e hospitalização por IC.

11. Para responder à questão sobre restrição hídrica em pacientes com IC, foi atualizada a revisão sistemática realizada por Vecchis et al. (2015), por ser a mais recente e por apresentar a estratégia de busca para atualização. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) de fevereiro de 2015 (data final da busca de Vecchis et al., 2015) até 13 de fevereiro de 2017. Para maior detalhamento dos dados, foi realizada uma subanálise dos resultados do artigo de Vecchis et al. (2015), que também incluiu artigos que apresentavam como intervenção a restrição de sódio adicionada à restrição de líquido. Foram excluídos estudos com cointervencões não comparáveis entre os grupos, incluindo restrição hídrica e de sódio vs. orientação nutricional. Entre os desfechos avaliados estão mortalidade e hospitalização por IC.

12. Para responder à questão sobre recomendação de redução de peso para pacientes com IC com obesidade, foi realizada uma busca estruturada por revisões sistemáticas, sendo selecionada a revisão mais recente para cada desfecho de interesse: a metanálise de Qin et al. (2017) para o desfecho “mortalidade” e a metanálise de Sharma et al. (2015) para o desfecho “hospitalização”.

13. Para responder à questão sobre telemonitoramento para tratamento do paciente com IC, foi atualizada a revisão sistemática realizada por Inglis et al. (2015), por ser a mais recente, com adequada qualidade metodológica, e por apresentar a estratégia de busca para atualização. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) de 12 de janeiro de 2015 (data final da busca de Inglis et al., 2015) até 20 de fevereiro de 2017. Entre os desfechos avaliados estão mortalidade e hospitalização por doenças cardiovasculares.

## Estratégias de busca das revisões sistemáticas

A seguir, está a estratégia de busca utilizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), MEDLINE (via Ovid) e EMBASE. Estas buscas foram adaptadas nas demais bases de dados.

### 1. Atualização da revisão sistemática do Booth et al. (2014) para a questão sobre uso de NT-proBNP/BNP para diagnóstico de IC

1. 'dyspnea'/exp OR 'dyspnea' OR 'breathing difficulties' OR 'breathing difficulty' OR 'breathlessness' OR 'difficult breathing' OR 'difficult repiration' OR 'difficulty breathing' OR 'dyspneas' OR 'dyspneic syndrome' OR 'dyspnoea' OR 'dyspnoeae' OR 'dyspnoeas' OR 'effort dyspnea' OR 'effort dyspnoea' OR 'labored respiration' OR 'laboured respiration' OR 'lung dyspnea' OR 'lung dyspnoea' OR 'shortness of breath' OR 'edema'/exp OR 'edema' OR 'adjuvant edema' OR 'adjuvant oedema' OR 'edema fluid' OR 'oedema' OR 'oedema fluid' OR 'reactive edema' OR 'reactive oedema' OR 'venous edema' OR 'venous oedema'
2. 'heart failure'/exp OR 'heart failure' OR 'cardiac backward failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart insufficiency' OR 'decompensatio cordis' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'insufficiencia cordis' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency' OR 'Heart Decompensation' OR 'Right-Sided Heart Failure' OR 'Right Sided Heart Failure' OR 'Congestive Heart Failure' OR 'Left-Sided Heart Failure' OR 'Left Sided Heart Failure'
3. diagnos\* OR predict\* OR specificity
4. #1 AND #2 AND #3 AND #4

### 2. Nova revisão sistemática sobre uso de ecocardiografia para diagnóstico de IC

1. 'dyspnea'/exp OR 'dyspnea' OR 'breathing difficulties' OR 'breathing difficulty' OR 'breathlessness' OR 'difficult breathing' OR 'difficult repiration' OR 'difficulty breathing' OR 'dyspneas' OR 'dyspneic syndrome' OR 'dyspnoea' OR 'dyspnoeae' OR 'dyspnoeas' OR 'effort dyspnea' OR 'effort dyspnoea' OR 'labored respiration' OR 'laboured respiration' OR 'lung dyspnea' OR 'lung dyspnoea' OR 'shortness of breath' OR 'edema'/exp OR 'edema' OR 'adjuvant edema' OR 'adjuvant oedema' OR 'edema fluid' OR 'oedema' OR 'oedema fluid' OR 'reactive edema' OR 'reactive oedema' OR 'venous edema' OR 'venous oedema'
2. 'heart failure'/exp OR 'heart failure' OR 'cardiac backward failure' OR 'cardiac decompensation' OR 'cardiac failure' OR 'cardiac incompetence' OR 'cardiac insufficiency' OR 'cardiac stand still' OR 'cardial decompensation' OR 'cardial insufficiency' OR 'chronic heart failure' OR 'chronic heart insufficiency' OR 'decompensatio cordis' OR 'heart backward failure' OR 'heart decompensation' OR 'heart incompetence' OR 'heart insufficiency' OR 'insufficiencia cordis' OR 'myocardial failure' OR 'myocardial insufficiency' OR 'Heart Decompensation' OR 'Right-Sided Heart Failure' OR 'Right Sided Heart Failure' OR 'Congestive Heart Failure' OR 'Left-Sided Heart Failure' OR 'Left Sided Heart Failure'
3. 'echocardiography'/exp OR 'echocardiography' OR 'cardiac echography' OR 'cardiac scanning' OR 'cardial echography' OR 'cardioechography' OR 'echo cardiogram' OR 'echo cardiography' OR 'echocardiogram' OR 'heart echo sounding' OR 'heart echography' OR 'heart scanning' OR 'myocardium scanning' OR 'ultrasound cardiography' OR 'Transthoracic Echocardiography' OR 'echocardiogram' OR 'heart ultrasound' OR 'cardiac ultrasound' OR 'Cross-Sectional Echocardiography' OR 'Cross Sectional

Echocardiography' OR 'M-Mode Echocardiography' OR 'Mode Echocardiography' OR 'Contrast Echocardiography' OR '2D Echocardiography' OR 'Two-Dimensional Echocardiography' OR 'Two Dimensional Echocardiography' OR '2-D Echocardiography' OR '2 D Echocardiography'

4. diagnos\* OR predict\* OR specificity

5. #1 AND #2 AND #3 AND #4

### **3. Atualização da revisão sistemática de Thomsen et al. (2016) para as questões sobre o uso IECA, ARA II, betabloqueador, mineralocorticoides e digoxina em pacientes com IC**

IECA: (((randomized controlled trial) AND heart failure) AND multicenter) AND ace inhibitors

ARA II: (((randomized controlled trial) AND heart failure) AND multicenter) AND angiotensin receptor blockers

Betabloqueador: (((randomized controlled trial) AND heart failure) AND multicenter) AND beta-blocker

Mineralocorticoides: (((randomized controlled trial) AND heart failure) AND multicenter) AND aldosterone antagonists

Digoxina: (((randomized controlled trial) AND heart failure) AND multicenter) AND digoxin

### **4. Revisão sistemática sobre uso de IECA em doses altas de rotina para pacientes com IC, em comparação a IECA em doses baixas**

1. "dose comparison" OR "dose" OR "low dose" OR "high dose" OR "dosage\*"

2. "captopril" [mesh] OR "Benazepril" OR "Enalapril" [mesh] OR "Enalapril" OR "Cilazapril" [mesh] OR "Cilazapril" OR "Delapril" OR "Imidapril" OR "Lisinopril" [mesh] OR "Lisinopril" OR "Moexipril" OR "Perindopril" [mesh] OR "Perindopril" OR "Quinapril" OR "Ramipril" [mesh] "Ramipril" OR "Spirapril" OR "Temocapril" OR "Trandolapril" OR "Zofenopril" OR "Enalaprilat" [mesh] OR "Enalaprilat" OR "Fosinopril" [mesh] OR "Fosinopril" OR "Teprotide" [mesh] OR "Teprotide" OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" [mesh] OR "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors" OR "Inhibitors, Kininase II" OR "Kininase II Antagonists" OR "Kininase II Inhibitors" OR "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors" OR "Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitors" OR "Antagonists, Angiotensin-Converting Enzyme" OR "Antagonists, Angiotensin Converting Enzyme" OR "Antagonists, Kininase II" OR "Inhibitors, ACE" OR "ACE Inhibitors" OR "Inhibitors, Angiotensin-Converting Enzyme" OR "Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Converting" OR "Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme" OR "Angiotensin-Converting Enzyme Antagonists" OR "Angiotensin Converting Enzyme Antagonists" OR "Enzyme Antagonists, Angiotensin-Converting"

3. "Heart failure" [mesh] OR "heart failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "chronic heart failure" OR "chronic heart" OR (CHF)

4. Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw]



OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]

5. #1 AND #2 AND #3 AND #4

## **5. Atualização da revisão sistemática de Heran et al. (2012) para a questão sobre o uso de IECA de rotina para pacientes com IC, em comparação a ARA II**

1. exp heart failure/ OR heart failure.tw. OR (chf or hf).tw. OR ((cardiac or myocardial)adj(failure or insufficiency)).tw. OR cardiomyopath\*.tw.

2. exp receptors, angiotensin/ OR exp angiotensin II type 1 receptor blockers/ OR arb?.tw. OR (angiotensin\$ adj6 receptor\$ adj6 (block\$ or antagon\$ or inhibit\$)).tw. OR azilsartan.mp. OR candesartan.mp. OR elisartan.mp. OR embusartan.mp. OR eprosartan.mp. OR forasartan.mp. OR irbesartan.mp. OR losartan.mp. OR olmesartan.mp. OR saprisartan.mp. OR tasesartan.mp. OR telmisartan.mp. OR valsartan.mp. OR zolasartan.mp. OR saralasin.mp. OR cozaar.tw. OR yzaar.tw. OR atacand.tw. OR teveten.tw. OR avapro.tw. OR micardis.tw. OR avalide.tw. OR aprovel.tw. OR amias.tw. OR diovan.tw. OR olmetec.tw.

3. 1 AND 2

4. randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR randomized.tw. OR placebo.tw. OR drug therapy OR randomly.tw. OR trial.tw. OR groups.tw.

5. animals/ not (humans/ and animals/)

6. 4 NOT 5

7. 3 AND 6

--> limit 7 to ed=20100716-20170405

## **6. Revisão sistemática sobre hidralazina/isossorbida no paciente com IC sintomática associada a IECA/ARA II (tratamento clínico otimizado) e uso de hidralazina/isossorbida no paciente com IC não tolerante a IECA/ARA II**

1. "Isosorbide Dinitrate" [mesh] OR "Isosorbide Dinitrate" OR "Dinitrate, Isosorbide" OR "Dilatrate" OR "Iso-Bid" OR "Iso Bid" OR "IsoBid" OR "Isodinit" OR "Isoket" OR "Sorbonit" OR "Isomak R" OR "Isordil" OR "Isotrate" OR "Nitrosorbide" OR "Sorbitrate" OR "Cardonit 40" OR "Isoket Retard-120" OR "Isoket Retard 120" OR "Isoket Retard120"

2. "Hydralazine" [mesh] OR "Hydralazine" OR "Hydrallazin" OR "Hydrazinophthalazine" OR "Apressin" OR "Nepresol" OR "Hydralazine mono-Hydrochloride" OR "Hydralazine mono Hydrochloride" OR "mono-Hydrochloride, Hydralazine" OR "Apressoline" OR "Apresoline" OR "Hydralazine Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Hydralazine"

3. "isosorbide dinitrate-hydralazine combination" OR "BiDil" OR "isosorbide-hydralazine combination" [Supplementary Concept]

4. "Heart failure" [mesh] OR "heart failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR

“Left-Sided Heart Failure” OR “Left Sided Heart Failure” OR “chronic heart failure” OR “chronic heart” OR (CHF)

5. #1 AND #2 OR #3 AND #4

## 7. a) Revisão sistemática sobre diuréticos de alça de rotina para o desfecho congestão

((("Heart Failure"[Mesh:NoExp]OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure")) AND ("Diuretics"[Mesh] OR "Diuretic Effect" OR "Effect, Diuretic" OR "Diuretic Effects" OR "Effects, Diuretic")) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND (mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))

## 7.b) Atualização da revisão sistemática de Faris et al. (2012) para responder à questão sobre diuréticos de alça e tiazídicos de rotina para o desfecho mortalidade

- |   |   |
|---|---|
| 1. exp Heart Failure/   | 21. lasix.tw.   |
| 2. (heart adj2 failure*).tw.  | 22. bumetanide.tw.  |
| 3. (congestive adj2 heart).tw.  | 23. ethacrynic.tw.  |
| 4. (cardiac adj2 failure*).tw.  | 24. torasemide.tw.  |
| 5. (heart adj2 decompensation*).tw.                                   | 25. piretanide.tw.  |
| 6. (myocardial adj2 failure*).tw.                                     | 26. burinex.tw.   |
| 7. paroxysmal dyspnea*.tw.  | 27. torem.tw.   |
| 8. cardiac asthma.tw.   | 28. thiazide*.tw.   |
| 9. cardiac edema*.tw.   | 29. bendrofluazide.tw.  |
| 10. or/1-4  | 30. chlorothiazide.tw.  |
| 11. (2011* or 2012* or 2013* or 2014* or 2015* or 2016* or 2017*).dc. | 31. hydrochlorothiazide.tw.   |
| 12. 10 and 11   | 32. metolazone.tw.  |
| 13. or/5-9  | 33. (potassium-sparing adj2 diuretic*).tw.                            |
| 14. 12 or 13  | 34. spironolactone.tw.  |
| 15. exp Diuretics/  | 35. amiloride.tw.   |
| 16. (loop adj3 diuretic*).tw.   | 36. triamterene.tw.   |
| 17. (high-ceiling adj3 diuretic*).tw.                                 | 37. eplerenone.tw.  |
| 18. diuretic sulfamyl*.tw.  | 38. diuretic*.ti.   |
| 19. furosemid*.tw.  | 39. or/15-38  |
| 20. frusemid*.tw.   | 40. (2011* or 2012* or 2013* or 2014* or 2015* or 2016* or 2017*).dc. |
| 41. 39 and 40   | 95. forduran.tw.  |
| 42. acetadiazol.tw.   | 96. frumikal.tw.  |

43. acetazolam.tw.
44. ACETAZOLAMIDE.tw.
45. ak?zol.tw.
46. aldactone.tw.
47. amidal.tw.
48. amiduret trom.tw.
49. amiloberag.tw.
50. anp?3624.tw.
51. apoacetazolamide.tw.
52. aprinox.tw.
53. aquareduct.tw.
54. aquazide.tw.
55. bay g 2821.tw.
56. bendroflumethiazide.tw.
57. benzide\*.tw.
58. berkozide.tw.
59. brinaldix.tw.
60. brinedine.tw.
61. bumedyl.tw.
62. bumet?anide.tw.
63. bumex.tw.
64. burinex.tw.
65. centyl.tw.
66. chlorphthalidolone.tw.
67. chlort?alidone.tw.
68. clopamide.tw.
69. cyclomethiazide.tw.
70. defiltran.tw.
71. diacarb.tw.
72. diamox.tw.
73. dichlothiazide.tw.
74. dihydrochlorothiazide.tw.
75. diucardin.tw.
76. diulo.tw.
77. diuramide.tw.
78. diurese.tw.
79. drenural.tw.
80. duraspiron.tw.
81. dyrenium.tw.
82. dytac.tw.
83. edecrin.tw.
84. edemox.tw.
85. Eesidrix.tw.
86. Erenese.tw.
87. errolon.tw.
97. frusemid?.tw.
98. furanthril.tw.
99. furantral.tw.
100. fusid.tw.
101. glauconox.tw.
102. glaupax.tw.
103. hctz.tw.
104. huma?zolamide.tw.
105. hydrodiuril.tw.
106. hydroflumethiazide.tw.
107. hydromedin.tw.
108. hygroton.tw.
109. hypothiazide.tw.
110. indapamide.tw.
111. jenaspiron.tw.
112. kaluril.tw.
113. Mefruside.tw.
114. Methazolamide.tw.
115. Methyclothiazide.tw.
116. metindamide.tw.
117. metolazone.tw.
118. microx.tw.
119. midamor.tw.
120. midoride.tw.
121. modamide.tw.
122. muzolimine.tw.
123. naqua.tw.
124. naturetin.tw.
125. naturine.tw.
126. neo?naclex.tw.
127. novospiroton.tw.
128. oretic.tw.
129. oxodoline.tw.
130. pf1593.tw.
131. pf 1593.tw.
132. phthalamudine.tw.
133. pluryl.tw.
134. POLYTHIAZID\*.tw.
135. Potassium Citrate.tw.
136. practon.tw.
137. s1520.tw.
138. s 1520.tw.
139. sc 9420.tw.
140. sc9420.tw.
141. se 1520.tw.

- |                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| 88. esberizid.tw.                     | 142. sectrazide.tw.                     |
| 89. esidr?x.tw.                       | 143. selacryn.tw.                       |
| 90. espirolactona mundogen.tw.        | 144. skf 62698.tw.                      |
| 91. ethacrinic.tw.                    | 145. skf62698.tw.                       |
| 92. ethamide.tw.                      | 146. spiractin.tw.                      |
| 93. ethox?zolidamide.tw.              | 147. spiropbeta.tw.                     |
| 94. flumach.tw.                       | 148. spirogamma.tw.                     |
|                                       | 149. spiro lactone.tw.                  |
| 150. spiro lang.tw.                   | 167. or/42-166                          |
| 151. spirono isis.tw.                 | 168. 41 or 167                          |
| 152. spironone.tw.                    | 169. 14 and 168                         |
| 153. spiro spare.tw.                  | 170. randomized controlled trial.pt.    |
| 154. sr72022.tw.                      | 171. controlled clinical trial.pt.      |
| 155. sr 720 22.tw.                    | 172. randomized.ab.                     |
| 156. thalitone.tw.                    | 173. placebo.ab.                        |
| 157. thienylic acid.tw.               | 174. drug therapy.fs.                   |
| 158. ticrynafen.tw.                   | 175. randomly.ab.                       |
| 159. tienilic acid.tw.                | 176. trial.ab.                          |
| 160. triazide.tw.                     | 177. groups.ab.                         |
| 161. Trichlormethiazide.tw.           | 178. 170 or 171 or 172 or 173 or 174 or |
| 162. trifluoromethylhydrothiazide.tw. | 175 or 176 or 177                       |
| 163. urizid.tw.                       | 179. exp animals/ not humans.sh.        |
| 164. urocaudal.tw.                    | 180. 178 not 179                        |
| 165. Xipamid*.tw.                     | 181. 169 and 180                        |
| 166. zaroxolyn.tw.                    |   |

## 8. Revisão sistemática sobre restrição de sódio para pacientes com IC

1. "Sodium, Dietary" [mesh] OR "Sodium, Dietary" OR "Dietary Sodium" OR "Diet, Sodium-Restricted" [mesh] OR "Diet, Sodium-Restricted" OR "Diet, Sodium Restricted" OR "Diets, Sodium-Restricted" OR "Sodium-Restricted Diet" OR "Sodium-Restricted Diets" OR "Diet, Low-Sodium" OR "Diet, Low Sodium" OR "Diets, Low-Sodium" OR "Low-Sodium Diet" OR "Low-Sodium Diets" OR "Diet, Low-Salt" OR "Diet, Low Salt" OR "Diets, Low-Salt" OR "Low-Salt Diet" OR "Low-Salt Diets" OR "Diet, Salt-Free" OR "Diet, Salt Free" OR "Diets, Salt-Free" OR "Salt-Free Diet" OR "Salt-Free Diets" OR "Sodium Chloride, Dietary" [mesh] OR "Sodium Chloride, Dietary" OR "Table Salt" OR "Salt, Table" OR "Dietary Sodium Chloride" OR "Chloride, Dietary Sodium"
2. "Heart failure" [mesh] OR "heart failure" OR "Cardiac Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Myocardial Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Left Sided Heart Failure" OR "chronic heart failure" OR "chronic heart" OR (CHF)
3. Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl\*[tw] OR doubl\*[tw] OR trebl\*[tw] OR tripl\*[tw]) AND

(mask\*[tw] OR blind\*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo\*[tw] OR random\*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control\*[tw] OR prospectiv\*[tw] OR volunteer\*[tw]

## 9. Atualização da revisão sistemática de Vechis et al. (2015) para a questão sobre restrição hídrica em pacientes com IC

“fluid” AND “heart failure”

## 10. Atualização da revisão sistemática de Inglis et al. (2015) para a questão sobre telemonitoramento para tratamento do paciente com IC

- |   |  |
|---|--|
| 1. exp Heart Failure/   | 3. 1 or 2  |
| 2. ((heart or cardiac or myocard*) adj2 (fail* or insufficien* or decomp*)).tw. | 4. exp Telemedicine/   |
| 6. Case Management/   | 5. exp Telecommunications/   |
| 7. exp Comprehensive Health Care/   | 33. phone*.tw.   |
| 8. Disease Management/  | 34. Clinical Protocols/  |
| 9. tele med*.tw.  | 35. Patient Care Planning/   |
| 10. telecare*.tw.   | 36. telefon*.tw.   |
| 11. telecardiol*.tw.  | 37. telemed*.tw.   |
| 12. telemonitor*.tw.  | 38. ehealth.tw.  |
| 13. teleconsult*.tw.  | 39. mobile health.tw.  |
| 14. teleconferenc*.tw.  | 40. ((remote* or distan*) adj2 (care or caring or monitor* or program* or help or support*)).tw. |
| 15. telecommunicat*.tw.   | 41. or/4-40  |
| 16. telephon*.tw.   | 42. 3 and 41   |
| 17. telehealth*.tw.   | 43. randomized controlled trial.pt.  |
| 18. telemetry.tw.   | 44. controlled clinical trial.pt.  |
| 19. (remote* adj3 consult*).tw.   | 45. randomized.ab.   |
| 20. tele-med*.tw.   | 46. placebo.ab.  |
| 21. tele-consult*.tw.   | 47. drug therapy.fs.   |
| 22. tele-conferenc*.tw.   | 48. randomly.ab.   |
| 23. tele-health*.tw.  | 49. trial.ab.  |
| 24. Home Care Services/   | 50. groups.ab.   |
| 25. Home Care Services, Hospital-Based/   | 51. 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50   |
| 26. disease management.tw.  | 52. exp animals/ not humans.sh.  |
| 27. Nurse Clinicians/   | 53. 51 not 52  |
| 28. Nurse Practitioners/  | 54. 42 and 53  |
| 29. nurse led.tw.   | 55. (200811* or 200812* or 2009* or 2010* or 2011* or 2012* or 2013* or 2014* or 2015*).ed.      |
| 30. Monitoring, Ambulatory/   | 56. 54 and 55  |
| 31. telehome.tw.  |  |
| 32. tele-home.tw.   |  |

### 11. Nova revisão sistemática sobre uso de sacubitril/valsartana

((("Heart Failure"[Mesh]) OR ((Cardiac Failure OR Heart Decompensation OR Decompensation, Heart OR Heart Failure, Right-Sided OR Heart Failure, Right Sided OR Right-Sided Heart Failure OR Right Sided Heart Failure OR Myocardial Failure OR Congestive Heart Failure OR Heart Failure, Congestive OR Heart Failure, Left-Sided OR Heart Failure, Left Sided OR Left-Sided Heart Failure OR Left Sided Heart Failure)))) AND ("LCZ 696" [Supplementary Concept]) OR ((LCZ696 OR LCZ-696 OR sacubitril OR sacubitril-valsartan OR entresto OR 3-(1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)propionate-3'-methyl-2'-(pentanoyl(2'-(tetrazol-5-ylate)biphenyl-4'-ylmethyl)amino)butyrate OR trisodium (3-(1-biphenyl-4-ylmethyl-3-ethoxycarbonyl-1-butylcarbamoyl)propionate-3'-methyl-2'-(pentanoyl(2'-(tetrazol-5-ylate)biphenyl-4'-ylmethyl)amino)butyrate) hemipentahydrate)))

### Critérios de elegibilidade para as novas revisões sistemáticas

#### Revisão sistemática sobre ecocardiografia para diagnóstico de IC

<b>Participantes, população</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes sintomáticos (síndromes dispneicas e edematosas), com suspeita clínica de IC.</li></ul>
<b>Intervenção(ões), exposição(ões)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ecocardiografia bidimensional transtorácica com ou sem Doppler colorido.</li></ul>
<b>Comparador(es), controle(s)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Método padrão de referência de elevada acurácia (por exemplo, combinação de clínica e exames complementares, aferição por medicina nuclear, ressonância nuclear magnética cardíaca, combinações desses ou ainda outros métodos).</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• IC com função sistólica comprometida ou preservada.</li></ul>

#### Revisão sistemática sobre IECA em doses altas para pacientes com IC, em comparação a IECA em doses baixas.

<b>Participantes, população</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Adultos (&gt; 18 anos) com IC crônica de qualquer etiologia e com disfunção ventricular esquerda definida como fração de ejeção &lt; 50%. Mais de 85% da amostra deve ter classe funcional I, II ou III (de acordo com a classificação funcional da NYHA).</li></ul>
<b>Intervenção(ões), exposição(ões)</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de IECA em dose alta.</li> </ul>
<b>Comparador(es), controle(s)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de IECA em dose baixa.</li> </ul>
<b>Desfecho(s)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade geral;</li> <li>• Mortalidade cardiovascular;</li> <li>• Hospitalização cardiovascular;</li> <li>• Hospitalização geral;</li> <li>• Capacidade funcional;</li> <li>• Efeitos adversos.</li> </ul>

**Revisão sistemática sobre hidralazina/isossorbida no paciente com IC sintomática associada a IECA/ARA II (tratamento clínico otimizado) e uso de hidralazina/isossorbida no paciente com IC não tolerante a IECA/ARA II**

<b>Participantes, população</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos (&gt; 18 anos) com IC crônica de qualquer etiologia e com disfunção ventricular esquerda definida como fração de ejeção &lt; 50%. Mais de 85% da amostra deve ter classe funcional I, II ou III (de acordo com a classificação funcional da NYHA).</li> </ul>
<b>Intervenção(ões), exposição(ões)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de hidralazina/isossorbida.</li> </ul>
<b>Comparador(es), controle(s)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com IC que não utilizam isossorbida e hidralazina ou grupo placebo.</li> </ul>
<b>Desfecho(s)</b> Desfechos primários: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade geral;</li> <li>• Hospitalização geral;</li> <li>• Capacidade funcional;</li> <li>• Efeitos adversos.</li> </ul>

**Revisão sistemática sobre diuréticos de alça de rotina para o desfecho congestão**

<b>Participantes, população</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos (&gt; 18 anos) com IC crônica sem limite para fração de ejeção e classe funcional.</li> </ul>
<b>Intervenção(ões), exposição(ões)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de diuréticos de alça.</li> </ul>
<b>Comparador(es), controle(s)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com IC que não utilizam diuréticos de alça ou grupo placebo.</li> </ul>
<b>Desfecho(s)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Congestão.</li> </ul>

## Revisão sistemática sobre restrição de sódio para pacientes com IC

<b>Participantes, população</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Adultos (&gt; 18 anos) com IC crônica de qualquer etiologia e com disfunção ventricular esquerda definida como fração de ejeção &lt; 50%. Mais de 85% da amostra deve ter classe funcional I, II ou III (de acordo com a classificação funcional da NYHA).</li></ul>
<b>Intervenção(ões), exposição(ões)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dieta com restrição de sódio.</li></ul>
<b>Comparador(es), controle(s)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dieta sem restrição de sódio.</li></ul>
<b>Desfecho(s)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalidade;</li><li>• Hospitalização por insuficiência cardíaca.</li></ul>

## Revisão sistemática sobre uso de sacubitril/valsartana

<b>Participantes / população</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Adultos (&gt; 18 anos) com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida</li></ul>
<b>Intervenção(s), exposição(s)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Uso de sacubitril/valsartana</li></ul>
<b>Comparador(s), controle(s)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes com IC que não utilizam sacubitril/valsartana ou grupo placebo.</li></ul>
<b>Desfecho(s)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalidade geral;</li><li>• Mortalidade cardiovascular;</li><li>• Hospitalização cardiovascular;</li><li>• Hospitalização geral;</li><li>• Capacidade funcional;</li><li>• Efeitos adversos.</li></ul>

## Avaliação da qualidade da evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência, foi utilizado o sistema GRADE. Foram desenvolvidas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro GDT) para cada questão PICO, sendo considerados avaliação do risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta (como população ou desfecho diferente do da questão PICO proposta), imprecisão dos resultados (incluindo intervalos de confiança amplos e pequeno número de pacientes ou eventos) e efeito relativo e absoluto de cada questão (**Quadro A**).



**Quadro A** - Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais modifiquem a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante na confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

### Desenvolvimento de recomendações

A reunião de recomendações foi realizada em 21 e 22 de setembro de 2017, com a mesma equipe multiprofissional que participou da definição do escopo. Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou fraca, de acordo com o sistema GRADE (**Quadro B**).

**Quadro B** - Implicação da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde

Público-alvo	Forte	Fraca (condicional)
<b>Gestores</b>	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações.	É necessário haver debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
<b>Pacientes</b>	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo, um número considerável não aceitaria essa recomendação.

<b>Profissionais da saúde</b>	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.
-------------------------------	---	--

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Para a elaboração das recomendações foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, incluindo nível de evidências, custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação.

A recomendação pode ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda pode ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou outros esclarecimentos, estão documentadas ao longo do texto.

A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante a reunião presencial de elaboração das recomendações com o painel de especialistas que participou também da reunião de escopo. O grupo elaborador das Diretrizes Brasileiras recebeu as tabelas GRADE de cada questão PICO e, após, iniciou as discussões e a apresentação de evidências, riscos e benefícios da intervenção proposta, os custos e valores, e as preferências dos pacientes. O coordenador do grupo apresentou cada um dos itens acima citados em um encontro que ocorreu em setembro de 2017 com o painel de especialistas que participou da elaboração do escopo. Os domínios foram debatidos separadamente, de forma estruturada, seguindo a metodologia preconizada pelo GRADE. Buscou-se consenso em relação às recomendações e, na impossibilidade de obtê-lo, realizou-se votação simples.

#### **Consenso do grupo elaborador para as recomendações das Diretrizes Brasileiras**

<b>Questões</b>	<b>Considerações sobre a decisão</b>
1. Como devemos proceder quanto à investigação diagnóstica em pacientes com baixa probabilidade clínica de insuficiência cardíaca (IC)?	Houve consenso entre o grupo.

2. Como devemos proceder quanto à investigação diagnóstica em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC?	Houve consenso entre o grupo.
3. Como devemos proceder quanto à investigação diagnóstica em pacientes com alta probabilidade clínica de IC.?	Houve consenso entre o grupo.
4. Devemos utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
5. Devemos utilizar IECA em doses altas em vez de utilizar IECA em doses baixas em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
6. Devemos utilizar IECA em vez de antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II) como primeira escolha em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
7. Devemos utilizar ARA II em pacientes com IC não tolerantes a IECA?	Houve consenso entre o grupo.
8. Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC não tolerante a IECA e a ARA II?	Houve consenso entre o grupo.
9. Devemos utilizar betabloqueador em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
10. Devemos utilizar antagonistas da aldosterona em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
11. Devemos utilizar digoxina em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
12. Devemos utilizar diuréticos (de alça ou tiazídicos) em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
13. Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC sintomática associada a IECA ou a ARA II (tratamento clínico otimizado)?	Houve consenso entre o grupo.
14. Devemos recomendar exercício físico para os pacientes com IC?	Não houve consenso entre o grupo. Quatro painelistas consideraram a recomendação condicional, 8 consideraram a recomendação forte e 4 se abstiveram.
15. Devemos recomendar dieta com restrição de sódio para os pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
16. Devemos recomendar dieta com restrição hídrica para os pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
17. Devemos recomendar redução de peso para os pacientes com IC com obesidade?	Houve consenso entre o grupo.
18. Devemos realizar telemonitoramento por suporte telefônico para o tratamento dos pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.
19. Devemos utilizar sacubitril/valsartana em pacientes com IC?	Houve consenso entre o grupo.

## RECOMENDAÇÕES

### PARTE I – DIAGNÓSTICO

A IC é uma síndrome de diagnóstico clínico, baseado em achados da história, exame físico e exames complementares. Entre as ferramentas que auxiliam o diagnóstico estão a radiografia de tórax, o eletrocardiograma de repouso, a ecocardiografia e o peptídeo natriurético cerebral (BNP) ou a sua porção N-terminal (NT-proBNP) (BURRI et al., 2012).

Como já mencionado, os sinais e sintomas de IC não são exclusivos da doença, podendo estar presentes em outras enfermidades, em especial outras doenças cardiopulmonares. Entre os achados clínicos, a dispneia é o sintoma de maior sensibilidade, enquanto turgência venosa jugular, refluxo hepatojugular, taquicardia e presença de terceira bulha são os achados clínicos mais específicos para o diagnóstico de IC (BECK-DA-SILVA et al., 2007; ROHDE et al., 2004). Apesar de possuírem sensibilidade e especificidade variáveis, critérios diagnósticos podem ser úteis na investigação clínica, em especial para profissionais menos experientes, por apresentarem-se em formato de questionário estruturado compilando sinais, sintomas e fatores de risco, servindo como guia da avaliação médica. Os critérios de Boston e Framingham são os escores com maior experiência de uso. O uso desses critérios diagnósticos pode auxiliar na classificação da probabilidade clínica de ter IC, guiando a escolha de exames complementares (MCKEE et al., 1971; HARLAN, 1977; CARLSON et al., 1985; ERIKSSON et al., 1987).

Nestas Diretrizes Brasileiras, as recomendações para a avaliação diagnóstica da IC foram realizadas com base na probabilidade pré-teste da doença, sendo realizadas recomendações diagnósticas para pacientes com baixa, moderada e alta probabilidade clínica de IC. Não foram identificados estudos para o contexto avaliado quantificando as probabilidades pré-teste de IC na população geral, de acordo com a sintomatologia clínica.

A estimativa da probabilidade clínica de IC foi realizada com base na opinião de especialistas presentes no painel, os quais atribuíram probabilidades de IC para diferentes cenários clínicos da doença, baseados nos critérios de Boston. Inicialmente, seis especialistas avaliaram de forma independente as probabilidades de IC para nove cenários clínicos diferentes. Esses resultados foram apresentados ao painel de recomendações, que validaram os achados por consenso. Ficou definido que, para fins de

elaboração de recomendações, baixa, moderada e alta probabilidade clínica de IC foram consideradas como 20%, 50% e 90%, respectivamente.

A dosagem de BNP ou NT-proBNP predomina como o exame de escolha para investigação inicial da IC nas diretrizes e agências internacionais (PONIKOWSKI et al., 2016; NICE, 2017; YANCY et al., 2017). A facilidade de acesso ao exame no cenário internacional e seu relativo baixo custo, além da alta sensibilidade, justificam a preferência pelo exame para grupos de probabilidades baixa e intermediária. Nesses pacientes, valores baixos descartam o diagnóstico de IC, dispensando a necessidade de investigação adicional e encaminhamento para especialista. É importante salientar que BNP e NT-proBNP não são testes com elevada especificidade e seus níveis podem estar elevados em outras situações clínicas (KELDER et al., 2011).

#### **QUESTÃO 1: COMO DEVEMOS PROCEDER QUANTO À INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA EM PACIENTES COM BAIXA PROBABILIDADE CLÍNICA DE IC?**

**Recomendação 1.1:** Recomendamos realizar BNP ou NT-proBNP como primeiro teste diagnóstico em pacientes com baixa probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

**Recomendação 1.2:** Sugerimos não realizar ecocardiografia diagnóstica em pacientes com baixa probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

**Recomendação 1.3:** Recomendamos solicitar ecocardiografia em pacientes com baixa probabilidade clínica de IC e BNP ou NT-proBNP positivo (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

#### **QUESTÃO 2: COMO DEVEMOS PROCEDER QUANTO À INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA EM PACIENTES COM MODERADA PROBABILIDADE CLÍNICA DE IC?**

**Recomendação 2.1:** Recomendamos realizar BNP ou NT-proBNP como primeiro teste diagnóstico em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

**Recomendação 2.2:** Recomendamos realizar ecocardiografia diagnóstica em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC, na indisponibilidade de realizar testagem com BNP ou NT-proBNP (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

**Recomendação 2.3:** Recomendamos solicitar ecocardiografia em pacientes com moderada probabilidade clínica de IC e BNP ou NT-proBNP positivo (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

### QUESTÃO 3: COMO DEVEMOS PROCEDER QUANTO À INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA EM PACIENTES COM ALTA PROBABILIDADE CLÍNICA DE IC?

**Recomendação 3.1:** Recomendamos não realizar BNP ou NT-proBNP como teste diagnóstico em pacientes com alta probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência baixa, recomendação forte).

**Recomendação 3.2:** Recomendamos não realizar ecocardiografia como teste diagnóstico em pacientes com alta probabilidade clínica de IC (qualidade de evidência baixa, recomendação forte).

#### Resumo das evidências para propriedades diagnósticas de ecocardiografia, BNP e NT-proBNP

**BNP:** Foi realizada a atualização da revisão sistemática conduzida por Booth et al. (2014). Foram incluídos 13 estudos, sendo 8 estudos da metanálise de Booth e 5 estudos novos. As estimativas pontuais e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) das medidas de acurácia diagnóstica combinadas do BNP, considerando o ponto de corte de 30 pg/dL para o diagnóstico de IC, foram as seguintes: sensibilidade de 97% (IC95% 95-99%) e especificidade de 47% (IC95% 41-52%). A **Tabela A** apresenta o resumo das metanálises de acurácia do BNP para o diagnóstico de IC.

**Tabela A** - Resumo das metanálises de acurácia do BNP para o diagnóstico de IC

Metanálise	Nº de estudos	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Razão de chances diagnóstica (IC95%)	I <sup>2</sup> para razão de chances diagnóstica
BNP, ponto de corte 20 pg/dL	2	93% (85%-97%)	44% (41%-48%)	6,19 (2,59-14,7)	0%
BNP, ponto de corte 30 pg/dL	3	97% (95%-99%)	47% (41%-52%)	25,96 (3,29-204,66)	89,4%
BNP, ponto de corte 40 pg/dL	2	95% (89%-98%)	68% (59%-76%)	56,17 (0,36-8676,79)	91,2%
BNP, ponto de corte 50 pg/dL	4	90% (87%-93%)	74% (71%-76%)	19,27 (6,49-57,22)	86,5%
BNP, ponto de corte 60-70 pg/dL	4	86% (82%-89%)	71% (67%-74%)	17,72 (6,55-47,93)	81,3%

BNP, ponto de corte 100 pg/dL	10	79% (76%-81%)	71% (69%-73%)	6,76 (3,44-13,31)	87,3%
BNP, ponto de corte 120-160 pg/dL	3	76% (71%-81%)	90% (86%-94%)	35,51 (20,69-60,93)	0%

**NT-proBNP:** Foi atualizada a revisão sistemática realizada por Booth et al. (2014). Dezenove estudos foram incluídos, sendo 11 estudos da metanálise de Booth et al. e 8 estudos novos. Foram obtidas por metanálise as seguintes estimativas pontuais e os respectivos IC95% das medidas de acurácia diagnóstica, considerando o ponto de corte de 100-150 pg/dL para o diagnóstico de IC: sensibilidade de 92% (IC95% 90%-94%) e especificidade de 49% (IC95% 47%-51%). A **Tabela B** apresenta o resumo das metanálises de acurácia do NT-proBNP para o diagnóstico de IC.

**Tabela B** - Resumo das metanálises de acurácia do NT-proBNP para o diagnóstico de IC

Metanálise	Nº de estudos	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Razão de chances diagnóstica (IC95%)	I <sup>2</sup> para razão de chances diagnóstica
NT-proBNP, ponto de corte 100-150 pg/dL	13	92% (90%-94%)	49% (47%-51%)	14,49 (8,54-24,57)	51,3%
NT-proBNP, ponto de corte 166-170 pg/dL	2	97% (93%-99%)	48% (42%-53%)	23,48 (7,99-68,99)	5,8%
NT-proBNP, ponto de corte 200-220 pg/dL	4	74% (69%-79%)	65% (62%-67%)	16,05 (5,99-43,04)	72,9%
NT-proBNP, ponto de corte 300 pg/dL	4	84% (78%-89%)	68% (65%-70%)	7,77 (3,48-17,32)	68,7%
NT-proBNP, ponto de corte 400-424 pg/dL	7	85% (81%-88%)	73% (71%-75%)	18,81 (9,72-36,41)	68,8%
NT-proBNP, ponto de corte 500 pg/dL	2	79% (70%-86%)	78% (76%-81%)	17,16 (10,06-29,2)	0%

**Ecocardiografia:** Foi realizada uma nova revisão sistemática. Vinte oito estudos foram incluídos para avaliar medidas de acurácia diagnóstica. Quanto ao ponto de corte para definição de IC, somente 8 dos 28 estudos estabeleceram um valor definido *a priori* (fração de ejeção < 40% a fração de ejeção < 60%). Para o cálculo das estimativas de acurácia diagnóstica da ecocardiografia bidimensional nos 20 estudos remanescentes, foi arbitrado o ponto de corte de fração de ejeção < 50% para o diagnóstico de IC. Por metanálise pelo modelo dos efeitos randômicos, foram obtidas as estimativas pontuais com IC95% das

medidas de acurácia diagnóstica: sensibilidade de 81% (IC95% 78%-83%) e especificidade de 85% (IC95% 83%-87%).

### **Projeção de implicações clínicas de exames diagnósticos baseados em BNP, NT-proBNP e ecocardiografia.**

É importante salientar que os valores preditivos dos testes diagnósticos dependem da probabilidade pré-teste de ter a doença em questão. A **Tabela C** apresenta as probabilidades pós-teste de ter IC após a realização de diferentes exames diagnósticos, estratificadas de acordo a probabilidade basal de haver insuficiência cardíaca (baixa, média ou alta).

**Tabela C** - Probabilidade pós-teste de insuficiência cardíaca, de acordo com o risco basal do paciente

	Probabilidade Clínica		
	Baixa	Média	Alta
<b>Probabilidade pré-teste</b>	20%	50%	90%
<b>NT-proBNP &lt; 125</b>	4%	14%	60%
<b>NT-proBNP ≥ 125</b>	31%	64%	94%
<b>NT-proBNP ≥ 400</b>	44%	76%	97%
<b>Eco negativa</b>	5%	18%	67%
<b>Eco positiva</b>	57%	84%	98%
<b>NT-proBNP ≥ 125 e eco negativa</b>	9%	28%	78%
<b>NT-proBNP ≥ 125 e eco positiva</b>	71%	91%	99%

Tomando como exemplo um paciente com baixa probabilidade pré-teste (20%), caso o resultado do teste de NT-proBNP seja < 125, a probabilidade de esse paciente apresentar IC é reduzida para 4%; por outro lado, se o teste de BNP for ≥ 125, a probabilidade de esse paciente apresentar IC sobe para 31%.

Em termos populacionais, a adoção de diferentes exames pode ter consequências de subdiagnóstico e de sobrediagnóstico, podendo levar, respectivamente, ao não tratamento de indivíduos doentes e ao tratamento desnecessário de indivíduos sem IC. Além disso, exames de populações podem gerar a necessidade de exames adicionais ou, então, evitar a necessidade de que outros testes mais complexos



sejam realizados desnecessariamente. A **Tabela D** apresenta o impacto da adoção de diferentes exames diagnósticos.

**Tabela D** - Impacto de diferentes exames na acurácia diagnóstica e realização de ecocardiografia, de acordo com o risco basal do paciente

		Efeito esperado por 1.000 pacientes					
		Pacientes com IC	VP	FP	FN	VN	Ecocardiografias necessárias
<b>Baixa probabilidade (20%)</b>	<b>NT-proBNP (125)</b>	200	184	408	16	392	0
	<b>NT-proBNP (400)</b>	200	170	216	30	584	0
	<b>Ecocardiografia</b>	200	162	120	38	680	1.000
	<b>Descartar dx se NT-proBNP &lt; 125 Ecocardiografia se NT-proBNP ≥ 125</b>	200	149	61	51	739	592
<b>Média probabilidade (50%)</b>	<b>NT-proBNP (125)</b>	500	460	255	40	245	0
	<b>NT-proBNP (400)</b>	500	425	135	75	365	0
	<b>Ecocardiografia</b>	500	405	75	95	425	1.000
	<b>Descartar dx se NT-proBNP &lt; 125 Ecocardiografia se NT-proBNP ≥ 125</b>	500	373	38	127	462	715
<b>Alta probabilidade (90%)</b>	<b>NT-proBNP (125)</b>	900	828	51	72	49	0
	<b>NT-proBNP (400)</b>	900	765	27	135	73	0
	<b>Ecocardiografia</b>	900	729	15	171	85	1.000

Legenda: VP = Verdadeiro positivo: pacientes corretamente diagnosticados com IC e que devem ser tratados; VN = Verdadeiro negativo: pacientes corretamente diagnosticados sem IC e que não devem receber tratamento; FP = Falso positivo: pacientes erroneamente diagnosticados com IC e que podem receber tratamento sem necessidade; FN = Falso negativo: pacientes erroneamente diagnosticados sem IC e que deveriam receber tratamento, porém podem não receber.

Tomando como exemplo os pacientes que possuem baixa probabilidade de IC, a cada 1.000 pacientes que realizam o exame de ecocardiografia, 120 seriam sobrediagnosticados e poderiam receber tratamento desnecessariamente; além disso, 38 pacientes com IC não seriam diagnosticados e não receberiam o tratamento necessário. Por outro lado, ao realizar ecocardiografia apenas em pacientes com NT-proBNP elevado ( $\geq 125$ ), a cada 1.000 pacientes investigados, 61 seriam erroneamente diagnosticados

com IC (59 casos a menos do que na simulação anterior); e haveria subdiagnóstico em 51 pacientes (13 a mais do que na simulação anterior). Com relação ao uso de recursos, essa estratégia evitaria a realização de 408 exames de ecocardiografia a cada 1.000 pacientes em investigação.

### **Considerações gerais**

BNP e NT-proBNP possuem propriedades diagnósticas semelhantes, sendo seu uso intercambiável. Os pontos de corte sugeridos são 35 pg/dL para BNP e 125 pg/dL para NT-proBNP, em consonância com evidências das revisões sistemáticas e recomendações de outras diretrizes clínico-assistenciais. Apesar de valores acima desses pontos de corte indicarem resultados positivos do exame, é maior a probabilidade de IC quanto maior forem os níveis séricos dos peptídeos. Nestas Diretrizes Brasileiras, o uso de BNP e NT-proBNP foi avaliado para fins diagnósticos. Inexiste papel consolidado e consensual para dosagem de peptídeos natriuréticos para estratificação prognóstica e como guia terapêutico no atendimento ambulatorial de IC.

Assim, ficam classificados os riscos:

Baixo risco: Apenas 4% dos pacientes com valores de peptídeos natriuréticos baixos possuem IC. O painel julgou seguro excluir o diagnóstico desses pacientes e seguir acompanhamento clínico, devendo ser investigados diagnósticos alternativos. Isso é de particular relevância em nosso meio, onde há menor acesso à ecocardiografia, levando a tempo de espera elevado. A ecocardiografia deve ser priorizada em pacientes que têm maior probabilidade de se beneficiar do exame, quando existe dúvida diagnóstica ou naqueles que necessitam de seguimento terapêutico. Em pacientes com valores alterados de peptídeos natriuréticos e ecocardiografia normal devem ser investigados diagnósticos alternativos.

Médio risco: BNP, NT-proBNP e ecocardiografia são alternativas iniciais válidas para o diagnóstico. A realização preferencial de BNP ou de NT-proBNP se dá pelo potencial de menor custo e maior facilidade no acesso, quando este está disponível, possibilitando, assim, que a ecocardiografia seja direcionada para casos de dúvida diagnóstica e para acompanhamento de pacientes com diagnóstico estabelecido. Valores de peptídeos natriuréticos baixos tornam pouco provável a possibilidade diagnóstica de IC, devendo ser investigados diagnósticos alternativos. Valores elevados tornam o diagnóstico de IC possível, devendo ser realizada ecocardiografia para confirmação diagnóstica.

Nos casos em que o BNP ou o NT-proBNP é muito alto (BNP > 100 ou NT-proBNP > 400), a probabilidade de IC é superior a 75%, podendo ser considerado o início do tratamento antes mesmo da confirmação com a ecocardiografia, em especial onde o tempo de espera pelo exame é elevado, evitando, assim, retardo terapêutico. Da mesma forma, se o paciente tem valores de peptídeos natriuréticos altos e fração de ejeção normal, é importante a avaliação de diagnóstico para IC com fração de ejeção normal (ICFEN), preferencialmente por cardiologista.

#### Alto risco:

Neste contexto, a probabilidade de IC continuaria alta mesmo com resultados negativos dos peptídeos natriuréticos ou da ecocardiografia; dessa forma, o uso de BNP ou NT-proBNP não é necessário. A ecocardiografia não é necessária para fins diagnósticos neste cenário, mas deverá ser solicitada para definir se IC com fração de ejeção preservada ou reduzida, além de auxiliar na estratificação prognóstica. Essas informações têm implicações no planejamento terapêutico, mas, na maioria dos casos, o tratamento inicial pode ser implementado antes do resultado da ecocardiografia.

#### **Estudos sobre o uso de ecocardiografia, BNP e NT-proBNP para o diagnóstico de IC:**

1. Al Barjas M, Nair D, Morris R, Davar J. Impact of N Terminal pro B Natriuretic Peptide (NT pro BNP) testing on echocardiography referrals for left ventricular systolic function assessment from the community. 2006.
2. Lobos Bejarano JM, Horrillo García C, González-González AI, et al. Validity and usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) for early detection of left ventricular dysfunction in high-risk patients in Primary Care. *Atencion Primaria*. 2012;44(1):13-19.
3. Burri E, Hochholzer K, Arenja N, et al. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *Journal of Internal Medicine*. 2012;272(5):504-513.
4. Sanchis L, Andrea R, Falces C, et al. Role of B-type natriuretic peptide in outpatients with new onset heart failure. *European Journal of , Supplement*. 2012;11((Sanchis L.; Andrea R.; Falces C.; Morales M.; Sitges M.; Heras M.; Perez-Villa F.; Sabate M.; Brugada J.) Barcelona Hospital Clinic, Barcelona, Spain):S216.
5. Chapman AR, Leslie SJ, Walker SW, Bickler C, Denvir MA. Potential costs of B-type natriuretic peptide for the identification of people with heart failure in primary care in Scotland - a pilot study. *J R Coll Physicians Edinb*. 2015;45(1):27-32.
6. Adlbrecht C, Neuhold S, Hülsmann M, et al. NT-proBNP as a means of triage for the risk of hospitalisation in primary care. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012;19(1):55-61.
7. Verdú JM, Comín-Colet J, Domingo M, et al. Rapid point-of-care NT-proBNP optimal cut-off point for heart failure diagnosis in primary care. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2012;65(7):613-619.
8. Al Barjas M, Nair D, Davar J. The value of N terminal pro natriuretic peptide (NT pro BNP) in the diagnosis of cardiac dysfunction by echocardiography in secondary care clinics. *Prospective comparative*

observational study. *European Journal of*. 2014;16((Al Barjas M.; Nair D.; Davar J.) Royal Free Hospital, London, United Kingdom):79.

9. Collerton J, Kingston A, Yousaf F, et al. Utility of NT-proBNP as a rule-out test for left ventricular dysfunction in very old people with limiting dyspnoea: The Newcastle 85+ Study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(1).

10. Mejhert M, Kahan T. A management programme for suspected heart failure in primary care in cooperation with specialists in cardiology. *European Journal of General Practice*. 2015;21(1):26-32.

11. Fazal IA, Bhagra SK, Bailey KM, Dermot Neely R, Macgowan GA, Skinner JS. Impact of using different guideline recommended serum natriuretic peptide thresholds on the diagnosis and referral rates of a diagnostic heart failure clinic. *International Journal of Clinical Practice*. 2015;69(11):1349-1356.

12. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FDR. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: A diagnostic accuracy study. *British Journal of General Practice*. 2017;67(655):e94-e102.

13. Arques S, Roux E, Sbragia P, et al. Accuracy of tissue Doppler echocardiography in the emergency diagnosis of decompensated heart failure with preserved left ventricular systolic function: Comparison with B-type natriuretic peptide measurement. *Echocardiography*. 2005;22(8):657-664.

14. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537-541.

15. Aspromonte N, Feola M, Scardovi AB, et al. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7(6):406-413.

16. Jeyaseelan S, Goudie BM, Pringle SD, Donnan PT, Sullivan FM, Struthers AD. A critical re-appraisal of different ways of selecting ambulatory patients with suspected heart failure for echocardiography. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(1):55-61.

17. Mak G, Ryder M, Murphy NF, et al. Diagnosis of new onset heart failure in the community: the importance of a shared-care approach and judicious use of BNP. *Ir J Med Sci*. 2008;177(3):197-203.

18. Christenson RH, Azzazy HM, Duh SH, Maynard S, Seliger SL, Defilippi CR. Impact of increased body mass index on accuracy of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP for diagnosis of decompensated heart failure and prediction of all-cause mortality. *Clin Chem*. 2010;56(4):633-641.

19. Barrios V, Llisterri JL, Escobar C, et al. Clinical applicability of B-type natriuretic peptide in patients with suspected heart failure in primary care in Spain: The PANAMA study. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2011;9(5):579-585.

20. Murtagh G, Dawkins IR, O'Connell R, et al. Screening to prevent heart failure (STOP-HF): Expanding the focus beyond asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *European Journal of*. 2012;14(5):480-486.

21. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. 2005;11(5 Suppl):S15-20.

22. Valle R, Aspromonte N, Barro S, et al. The NT-proBNP assay identifies very elderly nursing home residents suffering from pre-clinical heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):542-551.

23. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*. 2006;56(526):327-333.

24. Mikkelsen KV, Bie P, Møller JE, Videbaek L, Villadsen HD, Haghfelt T. Neurohormonal activation and diagnostic value of cardiac peptides in patients with suspected mild heart failure. *Int J Cardiol.* 2006;110(3):324-333.
25. Sivakumar R, Wellsted D, Parker K, Lynch M, Ghosh P, Khan SA. Utility of N terminal pro brain natriuretic peptide in elderly patients. *Postgrad Med J.* 2006;82(965):220-223.
26. Goode KM, Clark AL, Bristow JA, Sykes KB, Cleland JG. Screening for left ventricular systolic dysfunction in high-risk patients in primary-care: a cost-benefit analysis. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(12):1186-1195.
27. Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, Collinson PO, Senior R. Cost effectiveness of the B type natriuretic peptide, electrocardiography, and portable echocardiography for the assessment of patients from the community with suspected heart failure. *Echocardiography.* 2007;24(3):228-236.
28. Koschack J, Scherer M, Lüers C, et al. Natriuretic peptide vs. clinical information for diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care. *BMC Family Practice.* 2008;9((Koschack J., jkoscha@gwdg.de; Scherer M., mschere@gwdg.de; Kochen M.M., mkochen@gwdg.de; Wetzel D., dwetzel@gwdg.de) Department of General Practice, Georg-August-University Göttingen, Germany).
29. Olofsson M, Boman K. Usefulness of natriuretic peptides in primary health care: an exploratory study in elderly patients. *Scand J Prim Health Care.* 2010;28(1):29-35.
30. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1309-1316.
31. Pombo JF, Troy BL, Russell RO. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation.* 1971;43(4):480-490.
32. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1979;60(3):547-555.
33. Carr KW, Engler RL, Forsythe JR, Johnson AD, Gosink B. Measurement of left ventricular ejection fraction by mechanical cross-sectional echocardiography. *Circulation.* 1979;59(6):1196-1206.
34. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation.* 1979;60(4):760-766.
35. Erbel R, Schweizer P, Meyer J, Grenner H, Krebs W, Effert S. Left ventricular volume and ejection fraction determination by cross-sectional echocardiography in patients with coronary artery disease: a prospective study. *Clin Cardiol.* 1980;3(6):377-383.
36. Kan G, Visser CA, Lie KI, Durrer D. Left ventricular volumes and ejection fraction by single plane two-dimensional apex echocardiography. *Eur Heart J.* 1981;2(4):339-343.
37. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, et al. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation.* 1981;64(4):744-753.
38. Albrechtsson U, Eskilsson J, Lomsky M, Stubbe I, Svensson SE, Tylén U. Comparison of left ventricular ejection fraction assessed by radionuclide angiography, echocardiography and contrast angiography. *Acta Med Scand.* 1982;211(3):147-152.
39. Rich S, Sheikh A, Gallastegui J, Kondos GT, Mason T, Lam W. Determination of left ventricular ejection fraction by visual estimation during real-time two-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 1982;104(3):603-606.
40. Stamm RB, Carabello BA, Mayers DL, Martin RP. Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination. *Am Heart J.* 1982;104(1):136-144.

41. Erbel R, Schweizer P, Lambertz H, et al. Echoventriculography -- a simultaneous analysis of two-dimensional echocardiography and cineventriculography. *Circulation*. 1983;67(1):205-215.
42. Baran AO, Rogal GJ, Nanda NC. Ejection fraction determination without planimetry by two-dimensional echocardiography: a new method. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(6):1471-1478.
43. Erbel R, Schweizer P, Krebs W, Meyer J, Effert S. Sensitivity and specificity of two-dimensional echocardiography in detection of impaired left ventricular function. *Eur Heart J*. 1984;5(6):477-489.
44. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J*. 1989;118(6):1259-1265.
45. Remes J, Länsimies E, Pyörälä K. Usefulness of M-mode echocardiography in the diagnosis of heart failure. *Cardiology*. 1991;78(3):267-277.
46. Mueller X, Stauffer JC, Jaussi A, Goy JJ, Kappenberger L. Subjective visual echocardiographic estimate of left ventricular ejection fraction as an alternative to conventional echocardiographic methods: comparison with contrast angiography. *Clin Cardiol*. 1991;14(11):898-902.
47. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, et al. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):477-484.
48. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(10):1794-1800.
49. Habash-Bseiso DE, Rokey R, Berger CJ, Weier AW, Chyou PH. Accuracy of noninvasive ejection fraction measurement in a large community-based clinic. *Clin Med Res*. 2005;3(2):75-82.
50. Henneman MM, Schuijf JD, Jukema JW, et al. Assessment of global and regional left ventricular function and volumes with 64-slice MSCT: a comparison with 2D echocardiography. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(4):480-487.
51. Manghat NE, Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA. Use of a semi-automated left ventricular "rapid ejection fraction" algorithm with 16-detector row CT and comparison with two-dimensional echocardiography: initial experience in a UK centre. *Clin Radiol*. 2006;61(2):206-208.
52. Salm LP, Schuijf JD, de Roos A, et al. Global and regional left ventricular function assessment with 16-detector row CT: comparison with echocardiography and cardiovascular magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(4):308-314.
53. Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, et al. Assessment of left ventricular volumes and ejection fraction with 16-slice multi-slice computed tomography; comparison with 2D-echocardiography. *Int J Cardiol*. 2007;116(2):201-205.
54. Bansal D, Singh RM, Sarkar M, et al. Assessment of left ventricular function: comparison of cardiac multidetector-row computed tomography with two-dimension standard echocardiography for assessment of left ventricular function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(3):317-325.
55. Joffe SW, Ferrara J, Chalian A, Tighe DA, Aurigemma GP, Goldberg RJ. Are ejection fraction measurements by echocardiography and left ventriculography equivalent? *Am Heart J*. 2009;158(3):496-502.
56. Ko SM, Kim YJ, Park JH, Choi NM. Assessment of left ventricular ejection fraction and regional wall motion with 64-slice multidetector CT: a comparison with two-dimensional transthoracic echocardiography. *Br J Radiol*. 2010;83(985):28-34.

57. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(3):292-301.

58. Gopal AS, Muthukumar L, Saha SK, Toole RS. Prognostic value of 2D and 3D echocardiographic volumes, ejection fraction and strain as markers of abnormal left ventricular performance. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging.* 2015;16((Gopal A.S.; Muthukumar L.; Toole R.S.) St. Francis Hospital, SUNY at Stony Brook, Roslyn, United States):ii18-ii19.

## PARTE II – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento da IC pode ser complexo, envolvendo a ação coordenada de múltiplos profissionais de saúde. Como regra geral, o principal alvo terapêutico é a redução da mortalidade e das hospitalizações, buscando melhora dos sintomas e da qualidade de vida. O tratamento deve abranger as comorbidades frequentemente associadas à síndrome, como hipertensão, cardiopatia isquêmica, diabetes, anemia, doenças da tireoide, entre outras. Os pacientes devem manter acompanhamento para avaliação da resposta terapêutica e potenciais necessidades de ajuste do tratamento medicamentoso. Nestas Diretrizes, buscamos abordar as perguntas que têm maior impacto terapêutico potencial em pacientes com IC crônica, mesmo que algumas das evidências aqui revisitadas estejam já fortemente consolidadas na prática clínica corrente. É importante salientar que as recomendações são direcionadas às situações gerais no atendimento do paciente com IC, não sendo exceções na prática clínica o foco deste documento.

### QUESTÃO 4; DEVEMOS UTILIZAR INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) EM PACIENTES COM IC?

**Recomendação 4:** Recomendamos a utilização de IECA em pacientes com IC (qualidade de evidência alta, recomendação forte).

**Resumo das evidências:** Foi realizada a atualização da revisão sistemática realizada por Thomsen et al. (2016) (THOMSEN et al., 2016). Foram incluídos 17 estudos para analisar o desfecho mortalidade e 9 estudos para o desfecho hospitalização por IC. O uso de IECA reduziu o risco de morte em 14% (RR 0,86, IC95% 0,80-0,94, qualidade de evidência alta) e de hospitalização por IC em 28% (RR 0,72, IC95% 0,59-

0,89, qualidade de evidência alta). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** O efeito benéfico de IECA é considerado efeito de classe e qualquer medicamento dessa classe pode ser usado na IC. Entretanto, os IECAs mais estudados em pacientes com IC são o enalapril e o captopril. A utilização de IECA é contraindicada em gestantes por risco de malformações. Efeitos adversos importantes são tosse, hipotensão, insuficiência renal, hipercalemia e angiodema. A disfunção renal induzida pela utilização de IECA é um possível indicador de doença renovascular subjacente. A monitorização periódica da função renal e de eletrólitos é indicada, em especial em pacientes com predisposição.

#### **Estudos sobre uso rotineiro de IECA em pacientes com IC**

1. THE CONSENSUS TRIAL STUDY GROUP. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). **The New England journal of medicine**, v.316, n. 23, p. 1429-1435, 1987.
2. THE CAPTOPRIL-DIGOXIN MULTICENTER RESEARCH GROUP. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. **Jama**, v. 259, n. 4, p. 539-544, 1988.
3. THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. **The New England journal of medicine**, v. 325, n. 5, p. 293-302, 1991.
4. THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. **The New England journal of medicine**, v. 327, n. 10, p. 685-691, 1992.
5. PFEFFER, M. A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. **The New England journal of medicine**, v. 327, n.10, p. 669-677, 1992.
6. KOBER, L. et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. **The New England journal of medicine**, v. 333, n. 25, p. 1670-1676, 1995.
7. CAPTOPRIL MULTICENTER RESEARCH GROUP. A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 2, n. 4, p. 755-763, 1983.
8. LEWIS, G.R. Comparison of lisinopril versus placebo for congestive heart failure. **The American journal of cardiology**, v. 63, n. 8, 12D-16D, 1989.
9. COLFER, H. T. et al. Effects of once-daily benazepril therapy on exercise tolerance and manifestations of chronic congestive heart failure. The Benazepril Heart Failure Study Group. **The American journal of cardiology**, v. 70, n. 3, p. 354-358, 1992.
10. PFLUGFELDER, P. W. et al. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. **The American journal of cardiology**, v. 75, n. 1, p. 10-15, 1995.



Heart Failure Trial Investigators. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 22, n. 6, p. 557-1563, 1993.

11. GUNDERSEN, T. et al. Absence of effect on exercise capacity of 12-weeks treatment with ramipril in patients with moderate congestive heart failure. Ramipril Study Group. **European heart journal**, v. 15, n. 12, p. 1659-1665, 1994.

12. WIDIMSKY, J. et al. Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. **European journal of clinical pharmacology**, v. 49n. 1-2, p. 95-102, 1995.

13. BROWN, E. J. et al. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. Fosinopril Heart Failure Study Group. **The American journal of cardiology**, v. 75, n. 8, p. 596-600, 1995.

14. BELLER, B. et al. Lisinopril versus placebo in the treatment of heart failure: the Lisinopril Heart Failure Study Group. **Journal of clinical pharmacology**, v. 35, n. 7, p. 673-680, 1995.

15. ERHARDT, L. et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. **European heart journal**, v. 16, n. 12, p. 1892-1899, 1995.

16. NORTHIDGE, D. B. et al. Placebo-controlled comparison of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and captopril in patients with chronic heart failure. **European journal of heart failure**, v. 1, n. 1, p. 67-72, 1999.

17. REMME, W. J. et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). **Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 18, n. 1, p. 57-66, 2004.

18. MCMURRAY, J. V. et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. **N Engl J Med**, v. 374, p. 1521-1532, 2016.

#### **QUESTÃO 5: DEVEMOS UTILIZAR INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) EM ALTAS DOSES EM VEZ DE UTILIZAR IECA EM BAIXAS DOSES EM PACIENTES COM IC?**

**Recomendação 5:** Sugerimos o uso de IECA em doses altas, em vez de doses baixas, em pacientes com IC (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

**Resumo das evidências:** Foi realizada uma nova revisão sistemática. Foram incluídos 7 estudos para analisar o desfecho mortalidade, 3 estudos para mortalidade cardiovascular, 4 estudos para hospitalização, 3 estudos para hospitalização cardiovascular, 3 estudos para capacidade funcional, 2 estudos para hipotensão e 4 estudos para tontura e tosse. Não houve diferença entre dose alta e baixa de IECA para estes quatro desfechos: mortalidade (RR 0,95, IC95% 0,88-1,02, qualidade de evidência moderada), mortalidade cardiovascular (RR 0,92, IC95% 0,85-1,01, qualidade de evidência moderada), hospitalização (RR 0,94, IC95% 0,86-1,02, qualidade de evidência moderada) e hospitalização cardiovascular (RR 0,99, IC95% 0,75-1,30, qualidade de evidência moderada). O uso de IECA em doses

altas aumentou a capacidade funcional verificada pelo tempo de exercício (em segundos) em comparação com doses baixas (diferença de média – DM 30,02 mais alto, 6,83 mais alto para 53,2 mais alto, qualidade de evidência moderada).

Com relação aos efeitos colaterais, o uso de IECA em dose alta aumentou o risco de hipotensão quando comparado ao uso de dose baixa (RR 1,62, IC95% 1,29-2,04, qualidade de evidência alta) e não houve diferença para tontura (RR 1,35, IC95% 0,98-1,85, qualidade de evidência moderada). O uso de IECA em dose alta reduziu o risco de tosse quando comparado ao uso de dose baixa (RR 0,85, IC95% 0,73-0,98, qualidade de evidência moderada). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Esta recomendação está baseada, em parte, na falta de estudos comparativos bem delineados, recorrendo à melhor evidência disponível. Embora não existam evidências científicas sólidas apontando que doses elevadas ou otimizadas de IECA sejam superiores ao uso de doses mais baixas, observa-se tendência de maior benefício com o uso de doses mais elevadas. Além disso, os ensaios clínicos avaliados, em sua maioria, utilizaram doses altas se comparadas a placebo, sendo documentado benefício em desfechos clinicamente relevantes. Sugere-se iniciar o tratamento com IECA em doses baixas em pacientes com IC e fazer aumento gradual até as doses máximas toleradas. Caso as doses-alvo não possam ser administradas ou sejam mal toleradas, doses mais baixas devem ser usadas com a expectativa de que haja prováveis pequenas diferenças na eficácia entre doses baixas e altas.

#### **Estudos sobre uso rotineiro de IECA em doses altas em comparação com IECA em doses baixas**

1. CLEMENT, D. L. et al. Long-term effects of clinical outcome with low and high dose in the Captopril in Heart Insufficient Patients Study (CHIPS). *Acta cardiologica*, v. 55, p. 1-7, 2000.
2. NANAS, J. N. et al. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study. High Enalapril Dose Study Group. *Journal of the american college of cardiology*, v. 36, p. 2090-2095, 2000.
3. PACHER R. et al. Effects of two different enalapril dosages on clinical, haemodynamic and neurohumoral response of patients with severe congestive heart failure. *Eur Heart J*, v. 17, p. 1223–32, 1996.
4. PACKER, M. et al. "Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group." *Circulation*, v. 100, n. 23, p. 2312-2318, 1999.
5. RIEGGER, G. A. The effects of ACE inhibitors on exercise capacity in the treatment of congestive heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology*, v. 15, Suppl 2, p. S41-46, 1990.
6. RIEGGER, G. A. Effects of quinapril on exercise tolerance in patients with mild to moderate heart failure. *European heart journal*, v. 12, p. 705-711, 1991.

7. THE NETWORK INVESTIGATORS. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure; a dose comparison. **European Heart Journal**, v. 19, p. 481-489, 1998.
8. VAN VELDHUISEN, D. J. et al. "High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril." **J Am Coll Cardiol**, v. 32, n. 7, p. 1811-1818, 1998.
9. WIDIMSKY, J. et al. "Czech and Slovak spirapril intervention study (CASSIS). A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure." **Eur J Clin Pharmacol**, v. 49, n. 1-2, p. 95-102, 1995.

## **QUESTÃO 6. DEVEMOS UTILIZAR INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA), EM VEZ DE ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II (ARA II), COMO PRIMEIRA ESCOLHA EM PACIENTES COM IC?**

**Recomendação 6:** Sugerimos utilizar IECA, em vez de ARA II, como primeira escolha em pacientes com IC (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

**Resumo das evidências:** Foi realizada a atualização da revisão sistemática realizada por Heran et al. (2012). Foram incluídos 8 estudos para analisar o desfecho mortalidade, 4 estudos para o desfecho mortalidade cardiovascular e 3 estudos para o desfecho hospitalização por IC. Não houve diferença quando comparados IECA vs. ARA II para os três desfechos: mortalidade (RR 1,15, IC95% 0,74-1,80, qualidade de evidência moderada), mortalidade cardíaca (RR 1,22, IC95% 0,60-2,47, qualidade de evidência moderada) e hospitalização por IC (RR 0,92, IC95% 0,62-1,36, qualidade de evidência moderada). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Embora não existam evidências científicas sólidas apontando que IECA seja significativamente superior a ARA II em pacientes com IC, o painel de especialistas destas Diretrizes sugere que IECA seja o fármaco de primeira escolha. Esta recomendação está baseada na falta de estudos comparativos bem delineados. O painel de especialistas considera importante a maior experiência com uso de IECA e as evidências disponíveis sobre este fármaco (maior número de estudos e de pacientes avaliados em ensaios clínicos). A utilização de ARA II é uma alternativa razoável para os pacientes intolerantes a IECA, em especial aqueles que desenvolvem tosse com o uso de IECA.

### **Estudos sobre uso rotineiro de IECA em pacientes com IC em comparação com uso de ARA II**

1. LANG, RM et al. Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 30, n. 4, p. 983-991, 1997.
2. MAZAYEV, V. P. et al. Valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor. **International Journal of Cardiology**, v. 65, p. 239-46, 1998.

3. DICKSTEIN, K. et al. Comparison of the effects of losartan and enalapril on clinical status and exercise performance in patients with moderate or severe chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;26(2):438–45.
4. DUNSELMAN, P. M. et al. Effects of the replacement of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril by the angiotensin II receptor blocker telmisartan in patients with congestive heart failure. The replacement of angiotensin converting enzyme inhibition (REPLACE) investigators. **International Journal of Cardiology**, v. 77, p. 131–8, 2001.
5. WILLENHEIMER, R. et al. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients. **International Journal of Cardiology**, v. 85, p. 261–70, 2002.
6. MCKELVIE, R. S. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. **Circulation**, v. 100, p. 1056–64, 1999.
7. PITT, B. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In the Elderly Study, ELITE). **Lancet**, v. 349, p. 747–52, 1997.
8. PITT, B. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. **Lancet**, v. 355, p. 1582–7, 2000.

**QUESTÃO 7: DEVEMOS UTILIZAR ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II (ARA II) EM PACIENTES COM IC NÃO TOLERANTES A INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA)?**

**Recomendação 7:** Recomendamos o uso de ARA II em pacientes com IC intolerantes a IECA (qualidade de evidência alta, recomendação forte).

**Resumo das evidências:** Foi realizada a atualização da revisão sistemática conduzida por Thomsen et al. (2016). Foram incluídos 6 estudos por Thomsen et al. (2016) para analisar o desfecho mortalidade e 3 estudos para o desfecho hospitalização por IC. ARA II reduziu o risco de morte em 16% (RR 0,84, IC95% 0,72-0,97, qualidade de evidência alta) e de hospitalização em 39% (RR 0,61, IC95% 0,45-0,84, qualidade de evidência alta). Maiores detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** ARA II é recomendado em pacientes intolerantes a IECA, particularmente naqueles que apresentam tosse como efeito colateral. A monitorização periódica da função renal e de eletrólitos é indicada. Pacientes com hipercalemia e perda importante de função renal associadas a IECA não são candidatos a ARA II. A presente diretriz não avaliou a combinação de ARA II e IECA em pacientes com IC, mas cabe ressaltar que esta combinação não faz parte do tratamento de rotina para pacientes com IC.

**9Estudos sobre uso de ARA II em pacientes com IC não tolerantes a IECA**

1. CROZIER, I. et al. Losartan in heart failure. Hemodynamic effects and tolerability. Losartan Hemodynamic Study Group. *Circulation*.;91(3):691-697, 1995.

2. RIEGGER, G. A et al. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH) Investigators. **Circulation**, v.100, n. 22, p. 2224-2230, 1999.
3. MAGGIONI, A. P. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 40, n. 8, p. 1414-1421, 2002
4. GRANGER, C. B. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. **Lancet**, v. 362, n.9386, p. 772-776, 2003.
5. MITROVIC, V. et al. Acute and 3-month treatment effects of candesartan cilexetil on hemodynamics, neurohormones, and clinical symptoms in patients with congestive heart failure. **American heart journal**, v. 145, n. 3, p. E14, 2003.
6. MATSUMORI, A. Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. **European journal of heart failure**, v. 5, n. 5, p. 669-677, 2003.

**QUESTÃO 8: DEVEMOS UTILIZAR A COMBINAÇÃO DE HIDRALAZINA E ISOSSORBIDA EM CASO DE PACIENTE COM IC INTOLERANTE A INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) E A ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II (ARA II)?**

**Recomendação 8:** Sugerimos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida em pacientes com IC não tolerantes a IECA/ARA II (qualidade de evidência baixa, recomendação fraca).

**Resumo das evidências:** Foi realizada uma nova revisão sistemática. Foi encontrado 1 estudo que avaliou mortalidade e eventos adversos e 1 estudo que avaliou capacidade funcional. No estudo de Cohn et al. (1986), o uso de hidralazina e isossorbida comparado ao placebo sugere redução do risco de mortalidade (RR 0,75, IC 95% 0,56-1,00, qualidade de evidência baixa). A taxa de eventos adversos foi superior com o uso de hidralazina e isossorbida comparado a placebo (19,4% vs. 4%; RR 4,80, IC95% 2,51-9,19, qualidade de evidência baixa). Os efeitos adversos mais frequentes foram dor de cabeça, tontura, sintomas gastrointestinais, sintomas do sistema nervoso, artralgia, lúpus e erupção cutânea. A descontinuação do tratamento foi de 22% em ambos os grupos, apesar dos pacientes tratados com isossorbida e hidralazina apresentarem um maior risco de efeitos colaterais. No estudo de Franciosa et al. (1979), não houve diferença em relação ao VO<sub>2</sub> máximo (mL/kg.min) entre o grupo tratado com isossorbida e hidralazina (pré: 12,6 ± 3,98; pós: 13,6 ± 5,31) e o grupo placebo (pré: 11,7 ± 4,64; pós: 13,4 ± 5,64). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Historicamente, a associação de hidralazina e isossorbida foi a primeira conduta de tratamento vasodilatador com benefícios clínicos prováveis em pacientes com IC, tendo sido amplamente utilizada na década de 80. No contexto atual do tratamento da IC, essa associação tem sido preconizada particularmente em pacientes intolerantes a IECA e ARA II por hipercalemia e perda de função renal. As doses avaliadas nos ensaios clínicos são habitualmente elevadas e divididas em 3 administrações diárias. Da mesma forma que IECA, o tratamento é iniciado com doses baixas, com aumento gradual conforme a tolerância.

### **Estudos sobre hidralazina/isossorbida no paciente com IC intolerante a IECA/ARAII**

1. COHN, J. N. et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. **N Engl J Med**, v. 314, n. 24, p. 1547-52, 1986.
2. FRANCIOSA, et al. Immediate Effects of Hydralazine-Isosorbide Dinitrate Combination on Exercise Capacity and Exercise Hemodynamics in Patients with Left Ventricular Failure. **Circulation**, v. 59, n. 6, 1979.

### **QUESTÃO 9: DEVEMOS UTILIZAR BETABLOQUEADOR EM PACIENTES COM IC?**

**Recomendação 9:** Recomendamos utilizar betabloqueadores (succinato de metoprolol, bisoprolol ou carvedilol) em pacientes com IC (qualidade de evidência alta, recomendação forte).

**Resumo das evidências:** Foi realizada a atualização da revisão sistemática conduzida por Thomsen et al. (2016). Foram incluídos 28 estudos identificados por Thomsen et al. (2016) para analisar o desfecho mortalidade e 20 estudos para o desfecho hospitalização por IC. O uso de betabloqueador reduziu o risco de morte em 23% (RR 0,77, IC95% 0,69-0,86, qualidade de evidência alta) e de hospitalização por IC em 26% (RR 0,74, IC95% 0,65-0,84, qualidade de evidência alta). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Os betabloqueadores indicados para o tratamento de pacientes com IC com fração de ejeção reduzida são succinato de metoprolol ou carvedilol, não havendo evidência de superioridade entre eles. Esses medicamentos devem ser iniciados em pacientes compensados (não congestos) em dose baixa e gradualmente aumentados até as doses-alvo, se toleradas. Os incrementos podem ser feitos ao longo de várias semanas, e os pacientes devem ser orientados da possibilidade de haver discreta piora funcional nas fases iniciais, o que melhora com a continuidade do tratamento. Níveis pressóricos e frequência cardíaca baixos, desde que assintomáticos, são tolerados e não devem ser motivo para redução de dose ou suspensão de betabloqueadores. Mesmo pacientes com pneumopatia podem ser elegíveis para uso

de betabloqueadores. Nesse cenário, dá-se preferência ao uso daqueles com ação seletiva em receptores beta-1. Não há certeza do benefício de outros betabloqueadores, como propranolol e atenolol, uma vez que esses não foram adequadamente avaliados em pacientes com IC.

### **Estudos sobre uso rotineiro de betabloqueadores em pacientes com IC**

1. THE XAMOTEROL IN SEVERE HEART FAILURE STUDY GROUP. Xamoterol in severe heart failure. **Lancet**, v. 336, n. 8706, p. 1-6, 1990.
2. WAAGSTEIN, F. et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. **Lancet**, v. 342, n. 8885, p. 1441-1446, 1993.
3. FISHER, M. L. et al. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 23, n. 4, p. 943-950, 1994.
4. CIBIS INVESTIGATORS AND COMMITTEES. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). **Circulation**; v. 90, n. 4, p. 1765-1773, 1994.
5. OLSEN, S. L. et al. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 25, n. 6, p. 1225-1231, 1995.
6. KRUM, H. et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. **Circulation**, v. 92, n. 6, p. 499-1506, 1995.
7. PACKER, M. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. **The New England journal of medicine**, v. 334, n. 21, p. 1349-1355, 1996.
8. PACKER, M. et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. **Circulation**, v. 94, n. 11, p. 2793-2799, 1996.
9. AUSTRALIA/NEW ZEALAND HEART FAILURE RESEARCH COLLABORATIVE GROUP. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. **Lancet**, v. 349, n. 9049, p. 375-380, 1997.
10. CIBIS-II INVESTIGATORS. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. **Lancet**, v. 353, n. 9146, p. 9-13, 1999.
11. MERIT-HF STUDY GROUP. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). **Lancet**, v. 353, n. 9169, p. 2001-2007, 1999.
12. DARGIE, H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. **Lancet**.;357(9266):1385-1390, 2001.
13. BETA-BLOCKER EVALUATION OF SURVIVAL TRIAL INVESTIGATORS. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 22, p. 1659-1667, 2001.
14. PACKER, M. et al., Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study G. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. **The New England journal of medicine**, v. 344, n. 22, p. 1651-1658, 2001.
15. PACKER, M. et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, v. 106, n. 17, p. 2194-2199, 2002.

16. VAN VELDHUISEN, D. J. et al. . Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 23, p. 2150-2158, 2009.
17. BRISTOW, M.R. et al. Dose-response of chronic beta-blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. Bucindolol Investigators. **Circulation**, v. 89, n. 4, p. 1632-1642, 1994.
18. BRISTOW, M.R. et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. **Circulation**, v. 94, n. 11, p. 2807-2816, 1996.
19. GOLDSTEIN, S. et al. Metoprolol CR/XL in patients with heart failure: A pilot study examining the tolerability, safety, and effect on left ventricular ejection fraction. *American heart journal*, v. 138, n. 6 Pt 1, p. 1158-1165, 1999.
20. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy : the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation*. 2000 Feb 1;101(4):378-384.
21. WITCHITZ, S. et al. Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties. The CELICARD Group. *The American journal of cardiology*, v. 85, n. 12, p. 1467-1471, 2000.
22. TORP-PEDERSEN, C. et al. The incomplete bucindolol evaluation in acute myocardial infarction Trial (BEAT). *European journal of heart failure*, v. 4, n. 4, p. 495-499 2002.
23. CLELAND, J. G. et al. Carvedilol hibernating reversible ischaemia trial: marker of success i. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *Lancet*, v. 362, n. 9377, p. 14-21, 2003.
24. WAAGSTEIN, F. et al. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *European journal of heart failure*, v. 5, n. 5, p. 679-691, 2003.
25. REMME, W. J. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*, v. 18, n. 1, p. 57-66, 2004.
26. HORI, M. et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *American heart journal*, v. 147, n. 2, p. 324-330, 2004.
27. EDES I., GASIOR Z., WITA K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *European journal of heart failure*, v. 7, n. 4, p. 631-639.
28. COHEN-SOLAL, A. Effects of carvedilol on myocardial sympathetic innervation in patients with chronic heart failure. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 46, n. 11, p. 1796-1803, 2005.
29. COLUCCI, W. S. et al. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEentricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation*, v.116, n. 1, p. 49-56, 2007



30. VOLTERRANI, M. et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). International journal of cardiology, v.151, n. 2, p. 218-224, 2011.
31. SHADDY, R. E. Pediatric Carvedilol Study G. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. JAMA, v. 298, n. 10, p. 1171-1179, 2007.

## **QUESTÃO 10: DEVEMOS UTILIZAR ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA EM PACIENTES COM IC?**

**Recomendação 10:** Recomendamos usar antagonistas da aldosterona em pacientes com IC sintomática (qualidade de evidência alta, recomendação forte).

**Resumo das evidências:** Foi realizada uma atualização da revisão sistemática conduzida por Thomsen et al. (2016). Foram incluídos 4 estudos para analisar o desfecho mortalidade, 4 estudos para hospitalização, 3 estudos para efeitos colaterais totais, 3 estudos para descontinuação pelos efeitos colaterais e 4 estudos para hipercalemia grave. O antagonista da aldosterona reduziu o risco de morte em 19% (RR 0,81, IC95% 0,74-0,88, qualidade de evidência alta) e de hospitalização por IC em 27% (RR 0,73, IC95% 0,61-0,88, qualidade de evidência alta). Além disso, aumentou o risco de hipercalemia grave em 41% (RR 1,41, IC95% 1,16-1,72, qualidade de evidência alta). Não houve diferença para os desfechos efeitos colaterais (RR 1,00, IC95% 0,97-1,03, qualidade de evidência alta) e descontinuação por efeitos colaterais (RR 1,29, IC95% 0,76-2,19, qualidade de evidência alta). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** O uso de antagonistas da aldosterona é indicado para pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (< 35%) e que permanecem sintomáticos (classe II-IV da NYHA), apesar de tratamento com IECA/ARA II e betabloqueador nas maiores doses toleradas. Deve-se ter cautela com seu uso em pacientes com perda de função renal e níveis de potássio sérico > 5,0 mmol/L, especialmente pelo risco de hipercalemia. Após o início do tratamento, é importante avaliar a dosagem de potássio sérico periodicamente (por exemplo, em uma semana e um mês de tratamento, e depois a cada 1-4 meses) e também nos momentos em que ocorre o aumento da dose. Precauções devem ser tomadas com relação ao uso de outras medicamentos associadas à hipercalemia, como IECA e ARA II, realizando-se dosagens periódicas de potássio sérico sempre que ocorram mudanças posológicas maiores. No Brasil, o único antagonista da aldosterona disponível é a espironolactona, que pode causar dor mamária, ginecomastia, hipocalemia e redução da excreção renal de digoxina.

### **Estudos sobre uso rotineiro de antagonistas da aldosterona em pacientes com IC**

1. O'CONNOR, C. M. et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. **The New England journal of medicine**, v. 365, n. 1, p. 32-43, 2011.
2. PITT, B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. **The New England journal of medicine**, v. 341, n. 10, p. 709-717, 1999.
3. PITT, B. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 14, p. 1309-1321, 2003.
4. ZANNAD, F. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. **The New England journal of medicine**, v. 364, n. 1, p. 11-21, 2011.
5. BOCCANELLI, A. et al. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. **European journal of heart failure**, v. 11, p. 1, p. 68-76, 2009.

### **QUESTÃO 11. DEVEMOS UTILIZAR DIGOXINA EM PACIENTES COM IC?**

**Recomendação 11:** Sugerimos usar digoxina em pacientes com IC sintomática (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

**Resumo das evidências:** Foi realizada a atualização da revisão sistemática conduzida por Thomsen et al. (2016). Foram incluídos 6 estudos para analisar o desfecho mortalidade, 5 estudos para o desfecho hospitalização, 3 estudos para o desfecho efeitos colaterais totais e 3 estudos para o desfecho descontinuação por efeitos colaterais. A digoxina não apresentou efeito na mortalidade (RR 0,99, IC95% 0,93-1,06, qualidade de evidência alta), nos efeitos colaterais totais (RR 1,02, IC95% 0,75-1,39, qualidade de evidência moderada) e na descontinuação por efeitos colaterais (RR 0,94, IC95% 0,65-1,39, qualidade de evidência moderada). Além disso, reduziu o risco de hospitalização por IC em 60% (RR 0,40, IC95% 0,20-0,78, qualidade de evidência moderada). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** O benefício clínico do uso da digoxina se limita à redução de hospitalizações por IC e melhora funcional, sendo restrito àqueles pacientes que permanecem sintomáticos apesar do tratamento com IECA/ARA II, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona. A digoxina possui uma estreita janela terapêutica, incluindo efeitos tóxicos como arritmias, distúrbios na condução, náusea, vômitos, diarreia e distúrbios visuais. Uma subanálise de grande ensaio clínico sugere que níveis séricos relativamente baixos (0,6-0,8 pg/mL) podem ser mais seguros e mais eficazes. A dosagem de níveis séricos de digoxina pode ser realizada para ajuste de dose ou na suspeita clínica de intoxicação. Deve-se ter cautela com seu uso em pacientes com função renal alterada, baixo peso, idosos ou dificuldades de entendimento sobre o uso do medicamento.

## Estudos sobre uso rotineiro de digoxina em pacientes com IC

1. THE CAPTOPRIL-DIGOXIN MULTICENTER RESEARCH GROUP. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *Jama*, v. 259, n. 4, p. 539-544, 1988.
2. DIBIANCO, R. A. et al. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *The New England journal of medicine*, v. 320, n. 11, p. 677-683, 1989.
3. PACKER, M. et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *The New England journal of medicine*, v. 329, n. 1, p. 1-7, 1993.
4. URETSKY, B. F. et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 22, n.4, p. 955-962, 1993.
5. THE DIGITALIS INVESTIGATION GROUP. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*, v. 336, n. 8, p. 525-533, 1997.
6. VAN VELDHUISEN, D. J. et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT). *Journal of the American College of Cardiology*, v. 22, n. 6, p. 1564-1573, 1993.

## QUESTÃO 12: DEVEMOS UTILIZAR DIURÉTICOS (DE ALÇA OU TIAZÍDICOS) EM PACIENTES COM IC?

**Recomendação 12:** Recomendamos o uso de diuréticos (de alça ou tiazídicos) em pacientes IC com sinais de congestão (qualidade de evidência muito baixa, recomendação forte).

**Resumo das evidências:** Foi realizada uma nova metanálise para o desfecho congestão e a atualização da revisão sistemática conduzida por Faris et al. (2012) para os desfechos mortalidade e hospitalização por IC. Foram incluídos 2 estudos para avaliar o desfecho de mortalidade e hospitalização por IC. No estudo de Sherman et al. (1986), nenhuma morte ocorreu no grupo tratado com o diurético piretanida (n = 20) e 2 mortes ocorreram no grupo placebo (n = 18). O tempo de seguimento foi de 28 dias. No estudo de Kapelios et al. (2014), 5 pacientes morreram ou foram hospitalizados por piora da IC no grupo que teve a dose de diurético reduzida (n = 20) e 11 no grupo que manteve a dose (n = 20). O tempo de seguimento foi de 2 anos. Para o desfecho congestão, foi realizada metanálise com 4 estudos. O uso de diuréticos de alça reduziu em 80% os sinais de congestão se comparado ao não uso ou à redução da dose de diurético de alça (RR 0,20, IC95% 0,06-0,65, qualidade de evidência baixa). Os estudos analisados são prévios ao tratamento estabelecido para IC nos dias atuais (os pacientes não utilizavam terapias como IECA ou betabloqueadores). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Apesar das incertezas sobre desfechos duros, como mortalidade e hospitalização, os diuréticos são eficazes no tratamento da congestão. Não há evidência que suporte o uso desses medicamentos em pacientes sem sinais ou sintomas de congestão. Os diuréticos de alça produzem diurese mais intensa e mais curta do que os diuréticos tiazídicos, e são preferencialmente utilizados. Em pacientes com congestão resistente, a sua combinação pode ser utilizada, pois tem efeitos sinérgicos. Os pacientes podem ser orientados e educados para autoajustar a dose diurética com base no monitoramento de sintomas, sinais de congestão (edema periférico) e peso diário.

O uso rotineiro de diuréticos em pacientes sem sinais ou sintomas de congestão não é recomendado. Existe controvérsia sobre os benefícios e riscos do uso crônico de diuréticos em pacientes ambulatoriais que melhoraram o estado congestivo prévio. Diversos potenciais efeitos colaterais são atribuídos ao uso de diferentes diuréticos. A monitorização periódica de eletrólitos, em especial de níveis séricos de potássio, sódio e magnésio, é recomendada, considerando-se as interações com outros fármacos habitualmente utilizados na IC.

#### **Estudos sobre uso rotineiro de diuréticos de alça e tiazídicos em pacientes com IC**

1. PATTERSON, J. H. et al Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, v. 14, n. 5, p. 514–521, 1994.
2. KAPLIOS, C. J. et al. Lowering furosemide dose in stable chronic heart failure patients with reduced ejection fraction is not accompanied by decompensation: A randomized study. *Int J Cardiol*, v. 177, n. 2, p. 690–2, 2014.
3. HAERER, W. et al. Acute and chronic effects of a diuretic monotherapy with piretanide in congestive heart failure—a placebo-controlled trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(2):515–521
4. Sherman LG, Liang CS, Baumgardner S, Charuzi Y, Chardo F, Kim CS. Piretanide, a potent diuretic with potassium-sparing properties, for treatment of congestive heart failure. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 40, n. 5, p. 587–94, 1986.
5. VAN KRAAIJ, D. J. et al. Furosemide withdrawal in elderly heart failure patients with preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*, v. 85, n. 12, p. 1461–146, 2000.

**QUESTÃO 13: DEVEMOS UTILIZAR A COMBINAÇÃO DE HIDRALAZINA E ISSOSSORBIDA NO PACIENTE COM IC SINTOMÁTICA ASSOCIADA A INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) OU A ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II (ARA II) (TRATAMENTO CLÍNICO OTIMIZADO)?**

**Recomendação 13.1:** Recomendamos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida em pacientes negros com IC sintomática, classe funcional III ou IV, e tratamento otimizado (qualidade da evidência baixa, recomendação forte).

**Recomendação 13.2:** Sugerimos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida em pacientes não negros com IC sintomática, classe III ou IV, e tratamento otimizado (qualidade da evidência muito baixa, recomendação fraca).

**Resumo das evidências:** Foi realizada uma nova revisão sistemática. Foi encontrado 1 ECR com seguimento de 18 meses para analisar o desfecho mortalidade e hospitalização. Um total de 32 mortes foi observado no grupo que utilizou isossorbida/hidralazina (n = 518) e 54 no grupo placebo (n = 532). Quanto ao desfecho hospitalização, ocorreram 85 hospitalizações no grupo intervenção (n = 518) e 130 no grupo placebo (n = 532). Ainda, 1 estudo de coorte recente avaliou 5.168 pacientes com IC em relação a mortalidade. A taxa de mortalidade foi menor na coorte tratada (22,4%) em comparação com a coorte não tratada com isossorbida/hidralazina (25,1%). A HR ajustada para mortalidade aos 18 meses com tratamento isossorbida/hidralazina foi de 0,85 (IC95% 0,73-1,00). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Apesar de limitada evidência, dados de um ECR em pacientes autodeclarados negros apontou benefício de magnitude moderada do uso em pacientes que persistem em classe funcional III e IV da NYHA. Na população não negra, as evidências de benefício são indiretas, e o painel de especialistas destas Diretrizes considerou razoável buscar tratamento vasodilatador otimizado em pacientes muito sintomáticos (classe III e IV), já em uso de IECA/ARA II e betabloqueadores, particularmente naqueles com cardiopatia de origem hipertensiva, com níveis pressóricos não otimizados.

A **Tabela E** resume as principais medições e esquemas terapêuticos em IC, e a **Tabela F** mostra as doses de diuréticos usualmente utilizadas na IC.

**Tabela E** - Níveis de atenção à saúde para pacientes com IC e referenciamento para serviço especializado

Atenção Básica (AB)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Suspeita clínica de IC; ou</li><li>• Classe funcional I e II; ou</li><li>• Pacientes com diagnóstico recente, em otimização do tratamento.</li></ul>
Serviço especializado*	<ul style="list-style-type: none"><li>• Classe funcional NYHA III e IV em pacientes já com tratamento clínico otimizado em uso de doses maximamente toleradas de IECA/ARAII, betabloqueador e espirolactona; ou</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Episódio de internação hospitalar devido a insuficiência cardíaca descompensada no último ano; ou</li> <li>• Suspeita de insuficiência cardíaca sem possibilidade de investigação com ecocardiografia ou peptídeo natriurético cerebral; ou</li> <li>• Disfunção ventricular grave, sintomáticos com terapia otimizada, candidatos a dispositivos ou transplante cardíaco; ou</li> <li>• Pacientes com IC que apresentam fibrilação atrial; ou</li> <li>• Pacientes com diagnóstico ou suspeita de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.</li> </ul>
Serviço de emergência	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com IC com sinais de hipoperfusão, síncope ou com piora recente de sintomas e sinais de congestão, ou</li> <li>• Suspeita de IC aguda.</li> </ul>

\* Nestes casos, a AB é corresponsável pelo atendimento dos pacientes e pela atenção a demais problemas de saúde.

Fonte: TELESSAÚDE RS-UFRGS, 2016.

**Tabela F - Recomendações para o gestor em saúde para cobertura da IC**

<b>I – Diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica</b>	
<b>Recomendações para cobertura</b>	<b>Considerações</b>
<b>Recomendação 1:</b> Deve-se disponibilizar ecocardiografia para diagnóstico de IC.	A ecocardiografia é um exame necessário para o diagnóstico e para a avaliação etiológica e prognóstica da IC. A informação da função ventricular é modificadora de conduta e, portanto, essencial para a otimização do atendimento desses pacientes.
<b>Recomendação 2:</b> Deve-se disponibilizar BNP ou NT-proBNP para diagnóstico de IC.	O BNP ou o NT-proBNP devem ser disponibilizados, podendo acelerar o processo diagnóstico em pacientes com baixa e moderada probabilidade clínica de IC. Os exames são intercambiáveis, sendo necessária a disponibilização de apenas um deles.
<b>II – Tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca crônica</b>	
<b>Recomendações para cobertura</b>	<b>Considerações</b>

<p><b>Recomendação 3:</b> Deve-se disponibilizar pelo menos um dos medicamentos da classe de IECA, antagonista do receptor da angiotensina (ARA II), betabloqueadores (succinato de metoprolol ou carvedilol), antagonista da aldosterona, diuréticos de alça, diuréticos tiazídicos, isossorbida, hidralazina e digoxina.</p>	<p>As alternativas presentes na RENAME são: captopril, enalapril, losartana, carvedilol, succinato de metoprolol, furosemida, hidroclorotiazida, isossorbida, hidralazina, espironolactona e digoxina. Para a liberação desses medicamentos, não há necessidade de comprovação diagnóstica com ecocardiografia ou BNP/NT-proBNP.</p>
<p><b>III – Tratamento não medicamentoso da insuficiência cardíaca crônica</b></p>	
<p><b>Recomendações para cobertura</b></p>	<p><b>Considerações</b></p>
<p><b>Recomendação 4:</b> Deve-se considerar estratégias para promover o cuidado coordenado e multidisciplinar e o telemonitoramento.</p>	<p>Em nível populacional, podem ser ofertados programas para promoção de autocuidado, redução de peso e exercício físico, como os Núcleos de Apoio à Saúde da Família (NASF), e o monitoramento guiado por contato telefônico. Apesar de desejável, a implementação é opcional, devendo ser levados em consideração para o processo decisório fatores como custos e prioridades de saúde pública.</p>

### **Estudos sobre uso de hidralazina/isossorbida no paciente com IC sintomática associado a IECA/ARA II (tratamento clínico otimizado)**

1. TAYLOR, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. N Engl J Med, v. 351, p. 2049-57, 2004.
2. ZIAEIAN, et al. Clinical Effectiveness of Hydralazine–Isosorbide Dinitrate in African-American Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol HF 2017.

### **PARTE III – TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO**

O tratamento atual da IC envolve uma série de intervenções não medicamentosas que também visam a melhora de desfechos clínicos relevantes ao paciente. Intervenções não medicamentosas consistem em mudanças no estilo de vida, incluindo restrição hidrossalina, controle de peso, prática de atividade física, vacinação contra influenza, cessação do tabagismo e redução do consumo de bebidas com álcool. A falta de evidências inequívocas e as recomendações contraditórias em diretrizes

internacionais, para cada uma destas intervenções, motivou a realização de diversas revisões sistemáticas abordando aspectos relacionados ao tratamento não medicamentoso da IC, descritos abaixo.

#### **QUESTÃO 14: DEVEMOS RECOMENDAR EXERCÍCIO FÍSICO PARA OS PACIENTES COM IC?**

**Recomendação 14:** Sugerimos a realização de exercício aeróbico em pacientes com IC (qualidade de evidência moderada, recomendação forte).

**Resumo das evidências:** Foi realizada uma busca estruturada por revisões sistemáticas, sendo selecionada a revisão mais recente para os desfechos de interesse. Foram incluídos 4 estudos identificados por Belli (2016) para analisar o desfecho mortalidade geral, 3 estudos para o desfecho mortalidade cardíaca, 2 estudos para o desfecho hospitalização geral, 3 estudos para o desfecho hospitalização cardíaca, 4 estudos para o desfecho hospitalização por IC e 31 estudos para o desfecho capacidade funcional (BELLI, 2016). O exercício aeróbico não apresentou efeito na mortalidade geral (RR 0,92, IC95% 0,75-1,12, qualidade de evidência moderada), mortalidade cardíaca (RR 0,60, IC95% 0,32-1,15, qualidade de evidência moderada), hospitalização geral (RR 0,57, IC95% 0,19-1,77, qualidade de evidência baixa), hospitalização cardíaca (RR 0,80, IC95% 0,41-1,59, qualidade de evidência baixa) e hospitalização por IC (RR 0,76, IC95% 0,54-1,06, qualidade de evidência moderada). No entanto, o exercício aeróbico aumentou a capacidade funcional verificada pelo VO<sub>2</sub> de pico (diferença de média ponderada de 3,23 mL/kg.min, IC95% 2,63-3,83, qualidade de evidência baixa). Na análise de sensibilidade, o exercício supervisionado (20 estudos) esteve associado a um aumento de 3,5 mL/kg.min (IC95% 2,9-4,1), enquanto o grupo de exercício não supervisionado ou ambos (9 estudos) teve um aumento de 2,5 mL/kg.min (IC95% 1,4-3,6). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Apesar de os estudos não mostrarem que a prática de exercício físico diminui o risco de mortalidade e hospitalizações, houve melhora significativa da capacidade funcional e, conseqüentemente, da qualidade de vida dos pacientes. Embora existam poucos estudos comparativos entre a prática de exercícios aeróbicos supervisionados vs. não supervisionados em pacientes com IC, o painel de especialistas apontou que o exercício supervisionado é mais adequado e, quando possível, deve ser recomendado.

O programa de treino aeróbico deve ser progressivo, até um alvo de 25 a 60 minutos/dia, pelo menos 3 vezes por semana (BELLI, 2016). Os sinais de alerta para a interrupção da atividade incluem o surgimento



de angina, tonturas ou piora no padrão da dispneia. Contraindicações para a prática de exercício aeróbico incluem a presença de arritmia não controlada, IC descompensada e pacientes com classe funcional grau IV. Em pacientes com classe funcional grau III, sugere-se que a atividade seja realizada apenas de forma supervisionada. Algumas questões físicas dos pacientes, como outras comorbidades, podem influenciar a viabilidade da prática de exercícios físicos sem supervisão.

Visando a promoção da prática de exercício físico e a atenção a esses pacientes, atualmente existem programas e locais públicos destinados à prática de exercício físico, como o Programa Academia da Saúde, o qual implementa polos com infraestrutura para a prática de atividade física e lazer.

### **Estudos sobre exercício físico em pacientes com IC**

1. ADAMOPOULOS, S. et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 39, p. 653-63, 2002.
2. BELARDINELLI, R. et al. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 26, p. 975-82, 1995.
3. BELARDINELLI, R. et al. Effects of exercise training on left ventricular filling at rest and during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and severe left ventricular systolic dysfunction. **Am Heart J**, v. 132, p. 61-70, 1996.
4. BELARDINELLI, R. et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. **Circulation**, v. 99, p. 1173-82, 1999.
5. BELARDINELLI, R. et al. Waltz dancing in patients with chronic heart failure: new form of exercise training. **Circ Heart Fail**, v. 1, p. 107-1, 2008.
6. BELARDINELLI, R. et al. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. **J Am Coll Cardiol**, v. 60, p. 1521-8, 2012.
7. BRAITH, R. W. Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. **J Am Coll Cardiol**, v. 34, p. 1170-5, 1999.
8. CALLAERTS-VÉGH, Z. et al. Influence of intensive physical training on urinary nitrate elimination and plasma endothelin-1 levels in patients with congestive heart failure. **J Cardiopulm Rehabil**, v. 18, p. 450-7, 1998.
9. CORVERA-TINDEL, T. et al. Effects of a home walking exercise program on functional status and symptoms in heart failure. **Am Heart J**, v. 147, p. 339-46, 2004
10. DUBACH, P. et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction: application of magnetic resonance imaging. **Circulation**, v. 95, p. 2060-7, 1997.
11. DZIEKAN, G. et al. Effects of exercise training on limb blood flow in patients with reduced ventricular function. **Am Heart J**, v. 136, p. 22-30, 1998.
12. ELEUTERI, E. et al. Aerobic training and angiogenesis activation in patients with stable chronic heart failure: a preliminary report. **Biomarkers**, v. 18, p. 418-24, 2013.
13. FU, T. C. et al. Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. **Int J Cardiol**, v. 167, p. 41-50, 2013.

14. GOTTLIEB, S. S. et al. Effects of exercise training on peak performance and quality of life in congestive heart failure patients. **J Card Fail**, v. 5, p. 188-94, 1999.
15. HAMBRECHT, R. et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 98, p. 2709-15, 1998.
16. KETEYIAN, S. J. et al. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. **Am Heart J**, v. 138, p. 233-40, 1999.
17. KEYHANI, D. et al. Autonomic function change following a supervised exercise program in patients with congestive heart failure. **ARYA Atheroscler**, v. 9, p. 150-6, 2013.
18. KIILAVUORI, K. et al. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. **Eur Heart J**, v. 16, p. 490-5, 1995.
19. KIILAVUORI, K. et al. Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. **Chest**, v. 110, p. 985-91, 1996.
20. KLECHA, A. et al. Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity and left ventricular remodeling. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 14, n. 1, p. 85-91, 2007.
21. LINKE, A. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training. **J Am Coll Cardiol**, v. 37, p. 392-7, 2001.
22. MEZZANI, A. et al. Speeding of pulmonary VO<sub>2</sub> on-kinetics by light-to-moderate-intensity aerobic exercise training in chronic heart failure: clinical and pathophysiological correlates. **Int J Cardiol**, v. 167, p. 2189-95, 2013.
23. MUELLER, L. et al. Exercise capacity, physical activity patterns and outcomes six years after cardiac rehabilitation in patients with heart failure. **Clin Rehabil**, v. 21, p. 293-31, 2007.
24. MYERS, J. et al. Effect of exercise training on postexercise oxygen uptake kinetics in patients with reduced ventricular function. **Chest**, v. 120, p. 1206-11, 2001.
25. MYERS, J. et al. Effects of high-intensity training on indices of ventilatory efficiency in chronic heart failure. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 32, p. 9-16, 2012.
26. O'CONNOR, C. M. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. **JAMA**, v. 301, p. 1439-50, 2009.
27. PASSINO, C. et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 47, p. 1835-9, 2006.
28. PASSINO, C. et al. C-type natriuretic peptide expression in patients with chronic heart failure: effects of aerobic training. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 15, p. 168-72, 2008.
29. QUITTAN, M. et al. Quality of life in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial of changes induced by a regular exercise program. **Scand J Rehabil Med**, v. 31, p. 223-8, 1999.
30. SARULLO, F. M. et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, p. 812-7, 2006.
31. WISLØFF, U. et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. **Circulation**, v. 115, p. 3086-94, 2007.
32. YAYLALI, Y. T. et al. The effects of baseline heart rate recovery normality and exercise training protocol on heart rate recovery in patients with heart failure. **Anatol J Cardiol**, v. 15, p. 27-34, 2015.

## **QUESTÃO 15: DEVEMOS RECOMENDAR DIETA COM RESTRIÇÃO DE SÓDIO PARA OS PACIENTES COM IC?**

**Recomendação 15:** Recomendamos não orientar dieta com restrição de sódio inferior a 5 gramas de sal (qualidade de evidência alta, recomendação forte).

**Resumo das evidências:** Foi realizada uma nova revisão sistemática na qual foram incluídos 4 estudos avaliando mortalidade e hospitalização por IC. Houve aumento de mortalidade em 108% (RR 2,08, IC95% 1,52–2,85, qualidade de evidência alta) e hospitalização em 116% (RR 2,16, IC95% 1,64-2,85, qualidade de evidência alta) entre os pacientes que realizaram a dieta com restrição de sódio. A ingesta de sódio nos estudos foi de 4,7 g de sal para o grupo intervenção e 7 g de sal para o grupo controle. Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Não há subsídio científico sólido para determinar o nível de ingesta recomendada de sódio para pacientes com IC. As evidências apontam piores resultados com uma ingesta restritiva de sódio (inferior a 5 gramas de sal, o que corresponde a 1,84 grama de sódio ou aproximadamente 1 colher de chá). Os estudos avaliados mostraram benefício com ingesta de 7 g comparada a 5 g, mas outras faixas de ingestão não foram avaliadas.

### **Estudos sobre dieta com restrição de sódio para os pacientes com IC**

1. PARINELLO, et al. Long-term effects of dietary sodium intake on cytokines and neurohormonal activation in patients with recently compensated congestive heart failure. **J Card Fail.**, v. 15, n. 10, p. 864-73, 2009.
2. PATERNA, et al. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? **Clin Sci (Lond)**, v. 114, n. 3, p. 221-30, 2008.
3. PATERNA, et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. **Am J Cardiol.**, v. 103, n. 1, p. 93-102, 2009.
4. PATERNA, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). **Am J Med Sci.**, v. 342, n. 1, p. 27-37, 2011.

## **QUESTÃO 16: DEVEMOS RECOMENDAR DIETA COM RESTRIÇÃO HÍDRICA PARA OS PACIENTES COM IC?**

**Recomendação 16:** Sugerimos dieta com restrição hídrica (1 a 1,5 L diário) em pacientes com IC sintomática (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

**Resumo das evidências:** Foi realizada a atualização da revisão sistemática conduzida por Vecchis et al. (2015). Após a análise dos estudos incluídos por Vecchis et al. (2015), realizou-se uma subanálise dos

resultados, incluindo somente os artigos que tiveram como intervenção a restrição hídrica. Foram incluídos 3 estudos avaliando mortalidade e hospitalização por IC. A restrição hídrica não teve efeito significativo na mortalidade (RR 0,56, IC95% 0,32-1,00, qualidade de evidência baixa). Além disso, reduziu o risco de hospitalização por IC em 41% (RR 0,59, IC95% 0,46-0,77, qualidade de evidência moderada). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Não há subsídio científico sólido para determinar o nível ideal de ingesta hídrica recomendado para pacientes ambulatoriais com IC. O painel de especialistas destas Diretrizes Brasileiras sugere avaliação individual para essa indicação, limitando-a aos pacientes com sinais e sintomas de congestão e em classe funcional avançada (III-IV). Embora as evidências científicas também sejam limitadas, é prática comum recomendar restrição hídrica para pacientes em pós-hospitalização por IC agudamente descompensada, particularmente nas primeiras semanas após a alta hospitalar. Vale ressaltar que o incremento rápido de peso corporal pode indicar ingesta hídrica acima da ideal.

#### **Estudos sobre dieta com restrição hídrica para os pacientes com IC**

1. DE VECCHIS, R. et al. Effects of limiting fluid intake on clinical and laboratory outcomes in patients with heart failure. Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz*, v. 41, n. 1, p. 63-75, 2016.
2. HOLST, M. et al. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J*, v. 42, n. 5, p. 316–322, 2008.
3. PATERNA, S. et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. *Am J Cardiol*, v. 103, n. 1, p. 93–102, 2009.
4. ALBERT, N.M. et al. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *J Card Fail*, v. 19, n. 1, p. 1–9, 2013.

#### **QUESTÃO 17: DEVEMOS RECOMENDAR REDUÇÃO DE PESO PARA PACIENTES COM IC COM OBESIDADE?**

**Recomendação 17.1:** Sugerimos não orientar a redução de peso em pacientes com IC e índice de massa corporal (IMC) inferior a 35 kg/m<sup>2</sup> (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

**Recomendação 17.2:** Sugerimos orientar a redução de peso em pacientes com IC e IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> (qualidade de evidência muito baixa, recomendação fraca).

**Resumo das evidências:** Foi realizada uma busca estruturada por revisões sistemáticas, sendo selecionada a revisão mais recente para os desfechos de interesse. A metanálise de Qin et al. (2017) foi selecionada para o desfecho mortalidade e a metanálise de Sharma et al. (2015) para o desfecho hospitalização. Foram incluídos 14 estudos por Qin et al. (2017) para avaliar o desfecho mortalidade. Quando analisamos a dose-resposta sobre o IMC e o risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com IC, pacientes com IMC de 28 kg/m<sup>2</sup> apresentaram risco menor (RR 0,86, IC95% 0,80-0,94, qualidade de evidência muito baixa) em relação a pacientes com IMC de 21,75 kg/m<sup>2</sup> (categoria referência). Utilizando essa mesma referência, o risco relativo foi de 1,2 (IC95% 1,0-1,35, qualidade de evidência muito baixa) para pacientes com IMC de 18 kg/m<sup>2</sup>; 0,9 (IC95% 0,85-0,9, qualidade de evidência muito baixa) para IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>; 0,87 (IC95% 0,80-0,96, qualidade de evidência muito baixa) para IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>; 0,98 (IC95% 0,85-1,18, evidência muito baixa) para IMC de 35 kg/m<sup>2</sup>, e risco de 1,18 (IC95% 0,85-1,80, qualidade de evidência muito baixa) para IMC de 40 kg/m<sup>2</sup>.

Foram incluídos 6 estudos por Sharma et al. (2015) para avaliar o desfecho hospitalização. Após um período de seguimento médio de 2,85 anos, os pacientes com IMC menor do que 20 kg/m<sup>2</sup> apresentaram um risco maior de hospitalização (RR 1,19, IC95% 1,09-1,30, qualidade de evidência muito baixa). Para os pacientes com excesso de peso (IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>), o risco de hospitalização foi menor (RR 0,92, IC95% 0,86-0,97, qualidade de evidência muito baixa). O aumento do grau de obesidade não atingiu um efeito significativo na hospitalização [RR 0,99, IC95% 0,92-1,07, qualidade de evidência muito baixa para obesos (IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) e RR 1,28, IC95% 0,88-1,87, qualidade de evidência muito baixa para obesos graves (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>)]. Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** Apesar de não haver evidência direta sobre intervenções para perda de peso em pacientes com IC, estudos observacionais mostraram menor mortalidade e número de hospitalizações em pacientes com IC com sobrepeso quando comparados a pacientes eutróficos. Sendo assim, o painel de especialistas destas Diretrizes Brasileiras considerou razoável não orientar perda de peso para pacientes com IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>.

A orientação para perda de peso em pacientes com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> segue as recomendações gerais para o controle da obesidade, independentemente da presença de IC, para prevenção de doenças cardiovasculares e possível melhora de sintomas como dispneia e intolerância ao exercício físico.

### **Estudos sobre redução de peso para pacientes com IC com obesidade**

1. VEST, A.R. et al. The Heart Failure Overweight/Obesity Survival Paradox: The Missing Sex Link. **JACC Heart failure**, v. 3, p. 917-26, 2015.
2. CLARK, A. L.; FONAROW, G. C.; HORWICH, T. B. Impact of cardiorespiratory fitness on the obesity paradox in patients with systolic heart failure no hr. **The American journal of cardiology**, v. 115, p. 209-13, 2015.
3. WANNAMETHEE, S. G. et al. The obesity paradox in men with coronary heart disease and heart failure: the role of muscle mass and leptin. **International journal of cardiology**, v. 171, p. 49-55, 2014.
4. GASTELURRUTIA, P. et al. Obesity paradox and risk of sudden death in heart failure results from the MUerte Subita en Insuficiencia cardiaca (MUSIC) study. **American heart journal**, v. 161, p. 158-64, 2011.
5. NOCHIOKA, K. et al. Both high and low body mass indexes are prognostic risks in Japanese patients with chronic heart failure: implications from the CHART study. **Journal of cardiac failure**, v. 16, p. 880-7, 2010.
6. MCAULEY, P. et al. Body mass, fitness and survival in veteran patients: another obesity paradox? **The American journal of medicine**, v. 120, p. 518-24, 2007.
7. CURTIS, J. P. et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. **Archives of internal medicine**, v. 165, p. 55-61, 2005.
8. HUA, Y. H. et al. [Body mass index and prognosis in patients with systolic heart failure]. **Zhonghua xin xue guan bing za zhi**, v. 37, p. 870-4, 2009.
9. HAMAGUCHI, S. et al. Body mass index is an independent predictor of long-term outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. **Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society**, v. 74, p. 2605-11, 2010.
10. KAPOOR, J. R. ; HEIDENREICH, P. A. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. **American heart journal**, v. 159, p. 75-80, 2010.
11. WU, A H. et al. Relation of body mass index to mortality after development of heart failure due to acute coronary syndrome. **The American journal of cardiology**, v. 103, p. 1736-40, 2009.
12. KENCHIAIAH, S. et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. **Circulation**, v. 116, p. 627-36, 2007.
13. ZAFRIR, B. et al. Comparison of body mass index and body surface area as outcome predictors in patients with systolic heart failure. **Cardiology journal**, v. 22, p. 375-81, 2015.
14. BOZKURT, B.; DESWAL, A. Obesity as a prognostic factor in chronic symptomatic heart failure. **American heart journal**, v. 150, p. 1233-9, 2005.
15. LAVIE, C. J. et al. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. **Am J Cardiol**, v. 91, p. 891e894, 2003.
16. HAASS, M. et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. **Circ Heart Fail**, v. 4, p. 324e331, 2011.

## **QUESTÃO 18: DEVEMOS REALIZAR TELEMONITORAMENTO POR SUPORTE TELEFÔNICO PARA O TRATAMENTO DO PACIENTE COM IC?**

**Recomendação 18:** Sugerimos realizar telemonitoramento por suporte telefônico para o tratamento do paciente com IC (qualidade de evidência alta, recomendação fraca).

**Resumo das evidências:** Foi realizada a atualização da revisão sistemática conduzida por Ingles et al. (2015). Foram selecionados 18 estudos e, após a atualização, foi incluído mais 1, totalizando 19 estudos para análise final. Ao se avaliar a mortalidade geral, observou-se uma redução de 18% do risco de óbito ao receber telemonitoramento em comparação com os cuidados usuais (RR 0,82, IC95% 0,73-0,93, qualidade de evidência alta). Ao avaliarmos a hospitalização por IC, foram incluídos 13 estudos. O telemonitoramento reduziu o risco de hospitalização por IC em 23% (RR 0,77, IC95% 0,68-0,88, qualidade de evidência moderada). Mais detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** A recomendação deve ser direcionada para os pacientes que potencialmente obteriam maior benefício, como pacientes em período vulnerável pós-alta hospitalar, de classe funcional III ou IV, e aqueles com dificuldade de locomoção.

As orientações devem ser preferencialmente realizadas por profissionais com curso superior, com foco em orientações clínicas e educacionais (conhecimento sobre IC, autocuidado, monitorização de sinais e sintomas, orientações sobre uso de medicamentos e cuidados não medicamentosos). Inexiste consenso na literatura sobre a frequência das ligações e a maneira correta de monitorar o paciente. É preferível ocupar equipes já instaladas, aproveitando a estrutura existente das unidades de atenção básica. Para implementação adequada desse tipo de estratégia, o treinamento das equipes de saúde pode ser necessária.

### **Estudos sobre telemonitoramento para o tratamento de pacientes com IC**

1. ANGERMANN, C.E. et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. **Circ Heart Fail**, v. 5, n. 1, p .25-35, 2012.
2. BAKER, D. W. et al. The effect of progressive, reinforcing telephone education and counseling versus brief educational intervention on knowledge, self-care behaviors and heart failure symptoms. **J Card Fail**, v. 17, n. 10, p .789-96, 2011.
3. BARTH, V. A nurse-managed discharge program for congestive heart failure patients: outcomes and costs. **Home Health Care Management and Practice**, v. 13, n. 6, p .436–43, 2001.

4. BENTO, V. F.; BROFMAN, P. R. Impact of the nursing consultation on the frequency of hospitalizations in patients with heart failure in Curitiba, Parana State. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 6, p .454-60, 473-9, 490-6.6, 2009.
5. CLELAND, J. G. et al. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. **J Am Coll Cardiol**, v. 45, n. 10, p .1654-64, 2005.
6. DEBUSK, R. F. et al. Care management for low-risk patients with heart failure: a randomised, controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 141, n .8, p .606–13, 2004.
7. DEWALT, D.A. et al. A heart failure self-management program for patients of all literacy levels: a randomized, controlled trial [ISRCTN11535170]. **BMC Health Serv Res**, v.6, p. 30, 2006.
8. DOMINGUES, F. B. Et al. Education and telephone monitoring by nurses of patients with heart failure: randomized clinical trial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n . 3, p .233–9.14, 2011.
9. Galbreath, A. D. et al. Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. **Circulation**, v. 110, n .23, p. 3518-26, 2004.
10. GATTIS, W. A. et al. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n .16, p . 1939–45, 1999.
11. GESICA INVESTIGATORS. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. **BMJ**, v. 331, n. 7514, p. 425, 2005.
12. LARAMEE, A. S. et al. Case management in a heterogenous congestive heart failure population: a randomised controlled trial. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 7, p. 809–17.22, 2003.
13. ONG, M. K. et al. Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospitalized Patients With Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition -- Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial. **JAMA Intern Med**, v. 176, n. 3, p. 310-8, 2016.
14. RAINVILLE, E. C. Impact of pharmacist intervention on hospital readmissions for heart failure. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 56, n. 13, p .1339–42.26, 1999.
15. RAMACHANDRAN, K. et al. Impact of a comprehensive telephonebased disease management programme on quality-of-life in patients with heart failure. **The National Medical Journal of India**, v. 20, n. 2, p .67–73, 2007.
16. RIEGEL, B. et al. Effect of a standardized nurse case-management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 6, p. 705–12.28, 2002.
17. RIEGEL, B. et al. Randomized controlled trial of telephone case management in Hispanics of Mexican origin with heart failure. **J Card Fail**, v. 12, n. 3, p. 211-9, 2006.
18. SISK, J. E. et al. Effects of nurse management on the quality of heart failure care in minority communities: a randomised trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 145, n . 4, p. 273–83, 2006.
19. TSUYUKI, R. T. et al. A multicenter disease management program for hospitalised patients with heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 10, n. 6, p . 473–80. 21, 2004.
20. YU, D. F. et al. Effect of Nurse-Implemented Transitional Care for Chinese Individuals with Chronic Heart Failure in Hong Kong: A Randomized Controlled Trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n . 8, p . 1583-93, 2015.

## ATUALIZAÇÃO

### QUESTÃO 19. DEVEMOS UTILIZAR SACUBITRIL/VALSARTANA EM PACIENTES COM IC?



**Recomendação 19:** Sugerimos usar sacubitril/valsartana em pacientes classe funcional NYHA II, idade inferior a 75 anos, BNP ou NT-ProBNP elevados, sintomáticos apesar de tratamento otimizado (qualidade de evidência moderada, recomendação fraca).

**Resumo das evidências:** Foi realizada nova revisão sistemática, na qual foi incluído um ensaio clínico randomizado. O estudo PARADIGM-HF avaliou a eficácia e segurança do uso de sacubitril/valsartana em comparação com enalapril em 8.442 pacientes. Melhores benefícios foram apresentados para pacientes com até 75 anos de idade, NYHA II e fração de ejeção reduzida. O uso de sacubitril/valsartana se mostrou superior a enalapril para os seguintes desfechos: mortalidade cardiovascular e primeira hospitalização por IC (HR 0,80; IC 95% 0,73 – 0,87), mortalidade cardiovascular (HR 0,80; IC 95% 0,71 – 0,89), hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,79; IC 95% 0,71 – 0,89), mortalidade geral (HR 0,84; IC 95% 0,76 – 0,93). Não houve diferença entre os grupos em relação a incidência de eventos adversos graves. Maior percentual de hipotensão (17,6% vs. 11,9%) foi reportado no grupo sacubitril/valsartana, enquanto hipercalemia (11,6% vs. 14,0%) e tosse (8,8% vs. 12,6%) foram superiores no grupo enalapril. Digno de nota, no grupo sacubitril/valsartana 19 pacientes apresentaram angioedema, e no grupo enalapril, 10 pacientes (diferença não significativa entre os grupos,  $p=0,13$ ). Maiores detalhes podem ser encontrados no final deste arquivo (Perfis de evidência).

**Considerações:** O uso de sacubitril/valsartana foi associado a redução de mortalidade e hospitalização em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, sintomáticos e níveis elevados de BNP / NT-proBNP, havendo maior certeza desse benefício em pacientes classe funcional NYHA II com até 75 anos de idade. Assim, a recomendação do seu uso, dentro do contexto do SUS, é para esse grupo específico de pacientes, que satisfazem as seguintes condições: (a) idade inferior a 75 anos; (b) classe funcional NYHA II; (c) fração de ejeção  $\leq 35\%$ ; (d) BNP  $> 150$  ou NT-ProBNP  $> 600$ ; (e) sintomáticos (ex. dispneia aos esforços, sinais de congestão, piora clínica com internações recentes) apesar de tratamento clínico otimizado (uso de doses máximas toleradas dos medicamentos preconizados - IECA ou ARA II, betabloqueadores, espirolactonas e doses adequadas de diuréticos em caso de congestão).

A definição de classe funcional, paciente sintomático e tratamento otimizado é complexa, e por isso a prescrição inicial do medicamento deve ser realizada por médico especialista. Uma vez iniciado o tratamento, o acompanhamento do paciente em uso de sacubitril/valsartana pode ser feito na atenção primária.

A dose inicial recomendada é de 24/26 mg 2x ao dia. Em pacientes com uso prévio de altas doses de IECA ou ARA II e pressão arterial preservada (acima de 100 mmHg), a dose inicial recomendada é de 49/51 mg 2x ao dia. As doses devem ser progressivamente aumentadas a cada 2 a 4 semanas, acompanhadas de monitoramento da função renal e eletrólitos e hipotensão, até a dose alvo de 97/103 mg 2x ao dia.

O sacubitril/valsartana é bem tolerado, e os eventos adversos mais comuns são hipotensão e tontura; foi relatado angioedema em alguns pacientes. Devido ao risco de perda de função renal e de angioedema, esse medicamento não deve ser utilizado concomitantemente com IECA ou com outro ARA II. Em pacientes com uso prévio de IECA deve-se iniciar o tratamento com sacubitril/valsartana pelo menos 36 horas após a última dose de IECA, em especial para minimizar o risco de eventos adversos.

### **Estudos sobre uso de sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes com IC**

1. McMURRAY, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., & Zile, M. R. (2014). Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 993-1004.
2. De VECCHIS, R., & ARIANO, C. (2017). Sacubitril-Valsartan for Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: A Retrospective Study.
3. De VECCHIS, R., Ariano, C., Di Biase, G., & Noutsias, M. (2018). Cognitive performance of patients with chronic heart failure on sacubitril/valsartan. *Herz*, 1-7.
4. KOMAJDA, M., Böhm, M., Borer, J. S., Ford, I., Tavazzi, L., Pannaux, M., & Swedberg, K. (2018). Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *European journal of heart failure*.
5. LI, B., et al. (2017). Safety of the neprilysin/renin-angiotensin system inhibitor LCZ696. *Oncotarget*. Vol. 8 (No. 47).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente documento vem a servir como guia clínico para profissionais de saúde e material orientativo para gestores no que tange a atenção ao paciente com IC com fração de ejeção reduzida. Com a utilização de metodologia robusta e composição multidisciplinar de participantes, além de transparência

no processo de síntese de evidências e de desenvolvimento de recomendações, o documento resultante pode ser considerado com adequada credibilidade, seguindo os princípios preconizados pelo *Institute of Medicine* e pela *Guideline International Network* para o desenvolvimento de diretrizes (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011; QASEEM et al., 2012). Da mesma forma, considerando a complexidade de um sistema de saúde (SUS) responsável por mais de 200 milhões de indivíduos, as discussões não se limitaram a questões técnicas, mas abrangeram pontos relacionados a custos, utilização de recursos, valores e preferências dos pacientes, aceitabilidade e viabilidade das intervenções e o seu potencial impacto na redução de iniquidades em saúde.

O objetivo do presente documento foi atender às demandas das diferentes partes interessadas. Médicos especialistas e profissionais da AB poderão se beneficiar das informações destas Diretrizes na sua prática diária.

## REFERÊNCIAS DO APÊNDICE 1

BELLI, K. C. **Associação das variáveis de prescrição de exercício e características clínicas com efeitos do treinamento aeróbico em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida: revisão sistemática e meta-análise.** Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares. Porto Alegre. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/150662>. Acessado em março de 2017.

BECK-DA-SILVA, Luis et al. Clinical Findings, Natriuretic Peptides, and Echocardiography: Integrating Tools to Optimize Heart Failure Management. **Congestive Heart Failure**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.158-163, maio 2007.

BOOTH, R. et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. **Heart Fail Rev**, v. 19, p. 439–451, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca  $\geq 70$  bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores. Relatório Recom da Comissão Nac Inc Tecnol no SUS - CONITEC – 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: 2016. ISBN 978-85-334-2372-5.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO. DA SAÚDE. DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>. Acesso em 28/12/2017

BURRI, E. et al. B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. **Journal of Internal Medicine**, v. 272, p. 504–513, 2012.

CARLSON, Karen J. et al. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. **Journal Of Chronic Diseases**, [s.l.], v. 38, n. 9, p.733-739, jan. 1985. Elsevier BV.

COLLUCCI, W. Evaluation of the patient with suspected of heart failure. Waltham. **UpToDate 2017**. Disponível em : [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-suspected-heart-failure?source=search\\_result&search=heart+failure&selectedTitle=8~150](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-patient-with-suspected-heart-failure?source=search_result&search=heart+failure&selectedTitle=8~150). Acessado em 02/10/2017.

DE ALBUQUERQUE, D. C. et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. **Arq Bras Cardiol**, v. 104, n. 6, p. 433–42, 2015.

ERIKSSON, H. et al. Cardiac and pulmonary causes of dyspnoea—validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: The Study of Men Born in 1913. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 8, n. 9, p.1007-1014, set. 1987. Oxford University Press (OUP).

FARIS, Rajaa F et al. Diuretics for heart failure. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-43, 15 fev. 2012. John Wiley & Sons, Ltd.

GRADEpro GDT. Disponível em: < <https://gradepro.org/> >.

HARLAN, William R.. Chronic Congestive Heart Failure in Coronary Artery Disease: Clinical Criteria. **Annals Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 86, n. 2, p.133-141, 1 fev. 1977. American College of Physicians.

HERAN, Balraj S et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-77, 18 abr. 2012.

INGLIS, Sally C et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-256, 31 out. 2015

INSTITUTE OF MEDICINE. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011. ISBN 978-0-309-16422-1 / 978-0-309-16423-8.

KELDER, J. C. et al . Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis. **Heart**, v. 97, p. 959 - 963, 2011.

KELLY, Shannon E.; MOHER, David; CLIFFORD, Tammy J.. DEFINING RAPID REVIEWS: A MODIFIED DELPHI CONSENSUS APPROACH. **International Journal Of Technology Assessment In Health Care**, [s.l.], v. 32, n. 04, p.265-275, 2016. Cambridge University Press (CUP).

MCKEE, Patrick A. et al. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 285, n. 26, p.1441-1446, 23 dez. 1971. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

MCMURRAY, John J.v. et al. Angiotensin–Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 11, p.993-1004, 11 set. 2014. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Diagnosing and assessing chronic heart failure. Disponível em: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-heart-failure> . Pathway last updated: February 2017. Acessado em 13/09/2017.

PICKETT, Christopher A. et al. Accuracy of cardiac CT, radionucleotide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. **European Heart Journal – Cardiovascular Imaging**, [s.l.], v. 16, n. 8, p.848-852, 2 mar. 2015. Oxford University Press (OUP).

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur Heart J**, v. 37, n. 27, p. 2129–2007.

QASEEM, A. et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. **Ann Intern Med**, v. 156, n. 7, p. 525-31, Apr 03 2012. ISSN 0003-4819.

QIN, Wei; LIU, Feng; WAN, Chen. A U-shaped association of body mass index and all-cause mortality in heart failure patients: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Cardiovascular Therapeutics**, [s.l.], v. 35, n. 2, p.1-23, 13 mar. 2017.

ROHDE, L.E. et al. Reliability and prognostic value of traditional signs and symptoms in outpatients with congestive heart failure. **Can J Cardiol**, v. 20, n. 7p. 697-702, 2004.

SHARMA, Abhishek et al. Meta-Analysis of the Relation of Body Mass Index to All-Cause and Cardiovascular Mortality and Hospitalization in Patients With Chronic Heart Failure. **The American Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 115, n. 10, p.1428-1434, maio 2015.

SCHÜNEMANN, H. J. et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. **CMAJ : Canadian Medical Association Journal**, v. 186, n. 3, p. E123-E142, 2014. ISSN 0820-3946/1488-2329.

SWEDBERG, Karl et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. **The Lancet**, [s.l.], v. 376, n. 9744, p.875-885, set. 2010. Elsevier BV.

TELESSAÚDERS-UFRGS. RegulaSUS: protocolos de regulação ambulatorial: cardiologia adulto. Porto Alegre: TelessaúdeRS; 2016 [acesso em 10/10/2017]. Disponível em: [https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos\\_resumos/cardio\\_adulto.pdf](https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos/cardio_adulto.pdf).

THOMSEN, Marius Mark; LEWINTER, Christian; KØBER, Lars. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. **Esc Heart Failure**, [s.l.], v. 3, n. 4, p.235-244, 4 jul. 2016.

TRICCO, Andrea C. et al. A scoping review of rapid review methods. **Bmc Medicine**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.1-15, 16 set. 2015. Springer Nature.

SCHÜNEMANN, H. J. et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. **CMAJ : Canadian Medical Association Journal**, v. 186, n. 3, p. E123-E142, 2014. ISSN 0820-3946 / 1488-2329.

VECCHIS, R. de et al. Effects of limiting fluid intake on clinical and laboratory outcomes in patients with heart failure. **Herz**, [s.l.], v. 41, n. 1, p.63-75, 21 ago. 2015

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Handbook for Guideline development**. Disponível em: < <http://apps.who.int/iris/handle/10665/145714> >. 2014. Acesso em: 2017.

YANCY, Clyde W. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. **Circulation**, [s.l.], v. 136, n. 6, p.137-161, 28 abr. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

ZAMORA, Javier et al. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. **Bmc Medical Research Methodology**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.1-12, 12 jul. 2006. Springer Nature.

## PERFIS DE EVIDÊNCIA

Devemos utilizar inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
No de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com IECA		Risco com placebo	Diferença de risco com IECA
<b>Mortalidade (seguimento: média de 32 meses)</b>											
15.934 (17 ECRs)	não grave	não grave	não grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1.991/7.796 (25,5%)	1.762/8.138 (21,7%)	RR 0,86 (0,80 a 0,94)	<b>População do estudo</b>	
										255 por 1.000	<b>36 menos por 1.000</b> (51 menos para 15 menos)
										<b>Taxa anual Brasil (fonte: DATASUS, 2016)</b>	

Devemos utilizar inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
										110 por 1.000	15 menos por 1.000 (22 menos para 7 menos)
Hospitalização por IC (seguimento: média de 34 meses)											
12.952 (9 ECRs)	não grave	não grave <sup>b</sup>	não grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1.239/6.400 (19,4%)	988/6.552 (15,1%)	RR 0,72 (0,59 a 0,89)	População do estudo	
										194 por 1.000	54 menos por 1.000 (79 menos para 21 menos)
											Taxa anual Brasil (fonte: Ciapponi, 2016)

Devemos utilizar inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
										307 por 1.000	<b>86 menos por 1.000</b> (126 menos para 34 menos)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Apesar de a média da fração de ejeção entre os estudos ser 27% e um estudo (CONSENSUS, 1987) incluir apenas pacientes com IC e classe funcional IV, não foi reduzido o grau de evidência nesse domínio, pois entende-se que a amostra é uma boa representação da população de interesse.

b. Apesar de  $I^2 = 68\%$ , todos os estudos tendem em direção ao benefício. Entre os estudos maiores, apenas o ATMOSPHERE não mostrou benefício (RR 0,97, IC95% 0,86-1,10), e esse estudo utilizou alisquireno como cointervenção em ambos os grupos.

c. Apesar de a média da fração de ejeção entre os estudos ser 27%, não foi reduzido o grau de evidência nesse domínio, pois entende-se que a amostra é uma boa representação da população de interesse.

Devemos utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) em doses altas, em vez de doses baixas, em pacientes com IC?									
Avaliação da qualidade					Sumário de resultados				
No de participantes		Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação		Taxas de eventos do estudo (%)		Efeitos absolutos potenciais



Devemos utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) em doses altas, em vez de doses baixas, em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
(estudos) Follow-up	Risco de viés					Qualidade geral da evidência	Com IECA dose baixa	Com IECA dose alta	Efeito relativo (IC95%)	Risco com IECA dose baixa	Diferença de risco com IECA dose alta
<b>Mortalidade (seguimento: média de 30 meses)</b>											
5.611 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	797/3.097 (25,7%)	727/2.514 (28,9%)	<b>RR 0,95</b> (0,88 a 1,02)	<b>População do estudo</b>	
										257 por 1.000	<b>13 menos por 1.000</b> (31 menos para 5 mais)
											<b>Taxa anual Brasil (fonte: DATASUS, 2016)</b>

Devemos utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) em doses altas, em vez de doses baixas, em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
										110 por 1.000	<b>6 menos por 1.000</b> (13 menos para 2 mais)
Mortalidade cardiovascular (seguimento: média de 43 meses)											
3.545 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	658/1.784 (36,9%)	598/1.761 (34,0%)	<b>RR 0,92</b> (0,85 a 1,01)	369 por 1.000	<b>30 menos por 1.000</b> (55 menos para 4 mais)
Hospitalização (seguimento: média de 41 meses)											
3.814 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	692/1.917 (36,1%)	638/1.897 (33,6%)	<b>RR 0,94</b> (0,86 a 1,02)	<b>População do estudo</b>	
										361 por 1.000	<b>22 menos por 1.000</b> (51 menos para 7 mais)

Devemos utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) em doses altas, em vez de doses baixas, em pacientes com IC?										
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados			
										<b>Taxa anual Brasil (fonte: Ciapponi, 2016)</b>
										307 por 1.000
										<b>18 menos por 1.000</b> (43 menos para 6 mais)

No de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com IECA dose baixa	Com IECA dose alta		Risco com IECA dose baixa	Diferença de risco com IECA dose alta

Hospitalização cardiovascular (seguimento: média de 32 meses)											
4994 (3 ECRs)	não grave	grave <sup>d</sup>	não grave	não grave <sup>e</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	627/2.758 (22,7%)	590/2.236 (26,4%)	<b>RR 0,99</b> (0,75 a 1,30)	227 por 1.000	<b>2 menos por 1.000</b> (57 menos para 68 mais)
Capacidade funcional (seguimento: média de 3 meses) [avaliada com: tempo de exercício (s)]											
452 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>f</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	231	221	-		<b>DM 30,02 s mais alto</b> (6,83 mais alto para 53,2 mais alto)
Efeitos colaterais – Hipotensão (seguimento: média de 44 meses)											

3.462 (2 ECRs)	não grave <sup>g</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	110/1.742 (6,3%)	176/1.720 (10,2%)	<b>RR 1,62</b> (1,29 a 2,04)	63 por 1.000	<b>39 mais por 1.000</b> (18 mais para 66 mais)
<b>Efeitos colaterais – Tontura (seguimento: média de 31 meses)</b>											
5.159 (4 ECRs)	não grave <sup>g</sup>	não grave	não grave	grave <sup>h</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	393/2.815 (14,0%)	417/2.344 (17,8%)	<b>RR 1,35</b> (0.98 a 1.85)	140 por 1.000	<b>49 mais por 1.000</b> (3 menos para 119 mais)
<b>Efeitos colaterais – Tosse (seguimento: média de 31 meses)</b>											

5.159 (4 ECRs)	não grave <sup>g</sup>	não grave	grave <sup>i</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	381/2.815 (13,5%)	256/2.344 (10,9%)	<b>RR 0,85</b> (0,73 a 0,98) <sup>j</sup>	135 por 1.000	<b>20 menos por 1.000</b> (37 menos para 3 menos) <sup>j</sup>
-------------------	------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	------------------	----------------------	----------------------	---	------------------	--

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; DM: diferença média.

- Intervalo de confiança impreciso, na melhor hipótese apresenta benefício de 12% e na pior hipótese aumenta o risco em 2%.
- Intervalo de confiança impreciso, na melhor hipótese apresenta benefício de 15% e na pior hipótese aumenta o risco em 1%.
- Intervalo de confiança impreciso, na melhor hipótese apresenta benefício de 14% e na pior hipótese aumenta o risco em 2%.
- Os intervalos de confiança dos estudos não se sobrepõem;  $I^2 = 54,8\%$ .
- Intervalo de confiança impreciso, a melhor hipótese é 25% de proteção e a melhor hipótese é 30% de risco. Entretanto, esse intervalo amplo se deve à elevada inconsistência, penalizada no domínio correspondente; assim, não diminuído o nível por imprecisão.
- Intervalo de confiança amplo, na melhor hipótese apresenta uma diferença média de 53 segundos e na pior hipótese uma diferença média de 6 segundos; n pequeno.
- Apesar de o estudo de Clement (2002) apresentar alto risco de viés para cegamento dos participantes e avaliadores, não foi descontado ponto porque sua influência é pequena no resultado final.
- Intervalo de confiança impreciso, a melhor hipótese é redução em 2% e a pior hipótese é aumento em 85%.
- Os estudos avaliaram tosse em geral, que não necessariamente causou descontinuação; apesar de o grupo com dose baixa ter maior risco de apresentar esse efeito colateral, a descontinuação foi semelhante em ambos os grupos.
- Apesar de tosse ser um efeito colateral comum causado por esses medicamentos, a diminuição dos eventos de tosse no grupo tratado com doses altas de IECA pode ser explicada pela diminuição da congestão pulmonar.

Devemos utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), em vez de antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com ARA II	Com IECA		Risco com ARA II	Diferença de risco com IECA
<b>Mortalidade (seguimento: média de 14 meses)</b>											
5.201 (8 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	331/2.889 (11,5%)	295/2.312 (12,8%)	RR 1,15 (0,74 a 1,80)	<b>População do estudo</b>	
										115 por 1.000	<b>17 mais por 1.000</b> (30 menos para 92 mais)
										<b>Taxa anual Brasil (fonte: DATASUS, 2016)</b>	
									110 por 1.000	<b>16 mais por 1.000</b> (29 menos para 88 mais)	
<b>Mortalidade cardiovascular (seguimento: média de 16 meses)</b>											

Devemos utilizar inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), em vez de antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
4.131 (4 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	não grave <sup>d</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	247/2.078 (11,9%)	227/2053 (11,1%)	RR 1,22 (0,60 a 2,47)	119 por 1.000	26 mais por 1.000 (48 menos para 175 mais)
Hospitalização por IC (seguimento: média de 16 meses)											
4.310 (3 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	grave <sup>e</sup>	não grave	não grave <sup>f</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	333/2.257 (14,8%)	321/2.053 (15,6%)	RR 0,92 (0,62 a 1,36)	População do estudo	
										148 por 1.000	12 menos por 1.000 (56 menos para 53 mais)
										Taxa anual Brasil (fonte: Ciapponi, 2016)	
										307 por 1.000	25 menos por 1.000 (117 menos para 111 mais)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Apesar de os estudos menores apresentarem problemas metodológicos, eles não possuem grande influência sobre o resultado.

b. Intervalo de confiança amplo, a melhor hipótese é 25% de proteção e a pior hipótese é 80% de risco.

c. I<sup>2</sup> = 60%, estudos apresentam resultados que variam entre si.



d. Intervalo de confiança amplo, a melhor hipótese é 40% de proteção e a pior hipótese é 147% de risco. Entretanto, esse intervalo amplo se deve à elevada inconsistência, penalizada no domínio correspondente; assim, não foi diminuído o nível por imprecisão.

e.  $I^2 = 51\%$ , estudos apresentam resultados que variam entre si.

f. Intervalo de confiança amplo, a melhor hipótese é 38% de proteção e a pior hipótese é 36% de risco. Entretanto, esse intervalo amplo se deve à elevada inconsistência, penalizada no domínio correspondente; assim, não foi diminuído o nível por imprecisão.

Devemos utilizar antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II) em pacientes com IC não tolerantes a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com ARA II		Risco com placebo	Diferença de risco com ARA II
<b>Mortalidade (seguimento: média de 21 meses)</b>											
3.882 (6 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	307/1.621 (18,9%)	271/2.261 (12,0%)	RR 0,84 (0,72 a 0,97)	População do estudo	
										189 por 1.000	30 menos por 1.000 (53 menos para 6 menos)

**Devemos utilizar antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II) em pacientes com IC não tolerantes a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)?**

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados					
											Taxa anual Brasil (fonte: DATASUS, 2016)	
											110 por 1.000	18 menos por 1.000 (31 menos para 3 menos)
<b>Hospitalização por IC (seguimento: média de 29 meses)</b>												
2.686 (3 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	351/1.340 (26,2%)	239/1.346 (17,8%)	RR 0,61 (0,45 a 0,84)	População do estudo		
											262 por 1.000	102 menos por 1.000 (144 menos para 42 menos)
												Taxa anual Brasil (fonte: Ciapponi, 2016)

Devemos utilizar antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II) em pacientes com IC não tolerantes a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
										307 por 1.000	<b>120 menos por 1.000</b> (169 menos para 49 menos)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Apesar de 80% dos estudos apresentarem risco de viés para o cegamento dos avaliadores, entende-se que os desfechos avaliados não são influenciados por esse domínio.

Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC não tolerante a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e a antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II)?										
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados			
No de participantes		Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação		Taxas de eventos do estudo (%)		Efeitos absolutos potenciais	

Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC não tolerante a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e a antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II)?

Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
(estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés					Qualidade geral da evidência	Com placebo	Com isossorbida e hidralazina	Efeito relativo (IC95%)	Risco com placebo	Diferença de risco com isossorbida e hidralazina
<b>Mortalidade (seguimento: 2 anos)</b>											
459 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	94/273 (34,4%)	48/186 (25,8%)	RR 0,75 (0,56 a 1,00)	<b>População do estudo</b>	
										344 por 1.000	<b>86 menos por 1.000</b> (152 menos para 0 menos)
										<b>Taxa anual Brasil (fonte: DATASUS, 2016)</b>	
									110 por 1.000	<b>28 menos por 1.000</b> (48 menos para 0 menos)	

Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC não tolerante a inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e a antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II)?							
Avaliação da qualidade						Sumário de resultados	
<b>Capacidade funcional [avaliado com: VO<sub>2</sub> máx (mL/kg.min)]</b>							
22 (1 ECR)	grave <sup>c</sup>	não grave	grave <sup>d</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Franciosa et al. (1979) - Quanto ao VO <sub>2</sub> máximo (mL/kg.min), não houve diferença entre o grupo tratado com isossorbida e hidralazina (pré: 12,6 ± 3,98; pós: 13,6 ± 5,31) comparado com o grupo placebo (pré: 11,7 ± 4,64; pós: 13,4 ± 5,64).
<b>Efeitos adversos (seguimento: 2 anos)</b>							
459 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	Cohn et al. (1986) - Dos 186 pacientes que foram tratados com isossorbida/hidralazina, 36 (19,4%) apresentaram efeitos adversos. No grupo placebo, dos 273 pacientes, 11 (4%) apresentaram efeitos adversos; RR 4,80, IC95% 2,51-9,19. Os efeitos adversos mais frequentes foram dor de cabeça, tontura, gastrointestinais, artralgia, lúpus e erupção cutânea. A descontinuação do tratamento foi de 22% em ambos os grupos, apesar de os pacientes tratados com isossorbida e hidralazina apresentarem um maior risco de efeitos colaterais.

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Apenas homens, veteranos (podem apresentar uma condição física melhor).

b. Estudo único, pequeno, com pequeno número de eventos e interrompido precocemente.

c. O estudo apresenta risco de viés para randomização, alocação sigilosa, cegamento e análise por intenção de tratar.

d. O estudo avaliou o efeito agudo do medicamento.

e. n pequeno.

Devemos utilizar betabloqueador em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com betabloqueador		Risco com placebo	Diferença de risco com betabloqueador
<b>Mortalidade (seguimento: média 14 meses)</b>											
21.442 (28 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave <sup>b,c,d</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1.633/10.260 (15,9%)	1.331/11.182 (11,9%)	RR <b>0,77</b> (0,69 a 0,86)	<b>População do estudo</b>	
										159 por 1.000	<b>37 menos por 1.000</b> (49 menos para 22 menos)
										<b>Taxa anual Brasil (fonte: DATASUS - 2016)</b>	

Devemos utilizar betabloqueador em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
										110 por 1.000	<b>25 menos por 1.000</b> (34 menos para 15 menos)
Hospitalização por IC (seguimento: média de 15 meses)											
19.342 (20 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave <sup>e</sup>	não grave <sup>d,f</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1.881/9.376 (20,1%)	1.575/9.966 (15,8%)	<b>RR 0,74</b> (0,65 a 0,84)	População do estudo	
										201 por 1.000	<b>52 menos por 1.000</b> (70 menos para 32 menos)
										Taxa anual Brasil (fonte: Ciapponi, 2016)	
										307 por 1.000	<b>80 menos por 1.000</b> (107 menos para 49 menos)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Muitos estudos não apresentam relato de como foi realizada a alocação sigilosa, mas não foi retirado ponto por não ser tão relevante ao desfecho.

- b. Fração de ejeção média de aproximadamente 26%.
- c. Em um estudo (Xamoterol, 1990), 25% dos pacientes apresentavam classe IV (NYHA).
- d. Grande variação de *follow-up*.
- e. Apesar de  $I^2 = 60\%$ , todos os estudos apontam para o benefício do uso de betabloqueador.
- f. Fração de ejeção média de aproximadamente 27%.

Devemos utilizar antagonistas da aldosterona em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Número de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com mineralocorticoides		Risco com placebo	Diferença de risco com mineralocorticoides
<b>Mortalidade (seguimento: média de 18 meses)</b>											
11.499 (4 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1.165/5.769 (20,2%)	939/5.730 (16,4%)	RR 0,81 (0,74 a 0,88)	População do estudo	
										202 por 1.000	38 menos por 1.000 (53 menos para 24 menos)
										Taxa anual Brasil (fonte: DATASUS, 2016)	



Devemos utilizar antagonistas da aldosterona em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
										110 por 1.000	<b>21 menos por 1.000</b> (29 menos para 13 menos)
Hospitalização por ICC (seguimento: média de 18 meses)											
11.499 (4 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave <sup>c</sup>	não grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	961/5.769 (16,7%)	730/5.730 (12,7%)	RR <b>0,73</b> (0,61 a 0,88)	População do estudo	
										167 por 1.000	<b>45 menos por 1.000</b> (65 menos para 20 menos)
										Taxa anual Brasil (fonte: Ciapponi, 2016)	
										307 por 1.000	<b>83 menos por 1.000</b> (120 menos para 37 menos)
Efeitos colaterais totais (seguimento: média de 18 meses)											

Devemos utilizar antagonistas da aldosterona em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
11.000 (3 ECRs)	não grave <sup>d</sup>	não grave	não grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	4.297/5.511 (78,0%)	4.261/5.489 (77,6%)	RR <b>1,00</b> (0,97 a 1,03)	780 por 1.000	<b>0 menos por 1.000</b> (23 menos para 23 mais)
<b>Descontinuação por efeitos colaterais (seguimento: média de 21 meses)</b>											
4.859 (3 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	grave <sup>e</sup>	não grave <sup>b</sup>	grave <sup>f</sup>	nenhum	⊕⊕○ ○ BAIXA	277/2.446 (11,3%)	277/2.413 (11,5%)	RR <b>1,29</b> (0,76 a 2,19)	113 por 1.000	<b>33 mais por 1.000</b> (27 menos para 135 mais)
<b>Hipercalemia (seguimento: média de 18 meses; avaliado com: K+ &gt; 6 mmol/L)</b>											
11.414 (4 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	163/5.718 (2,9%)	230/5.696 (4,0%)	RR <b>1,41</b> (1,16 a 1,72)	29 por 1.000	<b>12 mais por 1.000</b> (5 mais para 21 mais)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Dois estudos (AREA IN-CHF, 2000 e RALES, 1999) não reportam o modo de cegamento dos pacientes e como foi realizada a alocação sigilosa.

b. Em um estudo (RALES 1999), 29% da amostra apresentava classe IV (NYHA).

c. Apesar de  $I^2 = 71\%$ , todos os estudos mostram benefício do uso de antagonistas mineralocorticoides.

d. Um estudo (RALES, 1999) não reporta o modo de cegamento dos pacientes e como foi realizada a alocação sigilosa.

e. I<sup>2</sup>= 84%, o estudo EMPHASIS-HF (2011) apresenta tendência ao benefício do medicamento, ao contrário dos demais estudos.

f. IC amplo (0,76-2,19): na melhor hipótese, a utilização de antagonistas mineralocorticoides reduz o risco de descontinuação em 24% e na pior hipótese, aumenta em 119%.

Devemos utilizar digoxina em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Número de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com digoxina		Risco com placebo	Diferença de risco com digoxina
<b>Mortalidade (seguimento: média de 28 meses)</b>											
7.481 (6 ECRs)	não grave	não grave	não grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1.209/3.744 (32,3%)	1.197/3.737 (32,0%)	<b>RR 0,99</b> (0,93 para 1,06)	<b>População do estudo</b>	
										323 por 1.000	<b>3 menos por 1.000</b> (23 menos para 19 mais)
											<b>Taxa anual Brasil (fonte: DATASUS, 2016)</b>

Devemos utilizar digoxina em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
										110 por 1.000	<b>1 menos por 1.000</b> (8 menos para 7 mais)
Hospitalização por IC (seguimento: média de 28 meses)											
7.373 (5 ECRs)	não grave	não grave <sup>b</sup>	não grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	1.243/3.691 (33,7%)	929/3.682 (25,2%)	RR 0,40 (0,20 a 0,78)	<b>População do estudo</b>	
										337 por 1.000	<b>202 menos por 1.000</b> (269 menos para 74 menos)
										<b>Taxa anual Brasil (fonte: Ciapponi, 2016)</b>	

Devemos utilizar digoxina em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade						Sumário de resultados					
										307 por 1.000	<b>184 menos por 1.000</b> (246 menos para 68 menos)
<b>Efeitos colaterais totais (seguimento: média de 26 meses)</b>											
462 (3 ECRs)	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave <sup>a</sup>	não grave <sup>d</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERAD A	109/239 (45,6%)	100/223 (44,8%)	<b>RR 1,02</b> (0,75 a 1,39)	456 por 1.000	<b>9 mais por 1.000</b> (114 menos para 178 mais)
<b>Descontinuação por efeitos adversos (seguimento: média de 26 meses)</b>											
485 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave <sup>a</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERAD A	73/242 (30,2%)	72/243 (29,6%)	<b>RR 0,94</b> (0,65 a 1,35)	302 por 1.000	<b>18 menos por 1.000</b> (106 menos para 106 mais)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. A média da fração de ejeção dos estudos é baixa, ao redor de 27%.

b. Apesar de  $I^2 = 76\%$ , todos os estudos apontam para benefício do uso de digoxina.

c.  $I^2 = 59\%$ .

d. Intervalo de confiança amplo (0,75-1,39): na melhor hipótese, o uso de digoxina reduz o risco de efeitos colaterais totais em 25% e na pior hipótese, aumenta em 39%. Entretanto, esse intervalo amplo se deve à elevada inconsistência, penalizada no domínio correspondente; assim, não diminuiu o nível por imprecisão.

e. Intervalo de confiança amplo (0,65-1,35): na melhor hipótese, o uso de digoxina reduz o risco de efeitos colaterais em 35% e na pior hipótese, aumenta em 35%.

<b>Devemos utilizar diuréticos de alça e tiazídicos em pacientes com IC?</b>											
<b>Avaliação da qualidade</b>							<b>Sumário de resultados</b>				
<b>Nº de participantes (estudos) <i>Follow-up</i></b>	<b>Risco de viés</b>	<b>Inconsistência</b>	<b>Evidência indireta</b>	<b>Imprecisão</b>	<b>Outros</b>	<b>Qualidade geral da evidência</b>	<b>Taxas de eventos do estudo (%)</b>		<b>Efeito relativo (IC95%)</b>	<b>Efeitos absolutos potenciais</b>	
							<b>Com placebo</b>	<b>Com diuréticos de alça</b>		<b>Risco com placebo</b>	<b>Diferença de risco com diuréticos de alça</b>
<b>Combinado: mortalidade e hospitalização por IC</b>											

Devemos utilizar diuréticos de alça e tiazídicos em pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
78 (2 ECRs)	grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	No estudo de Sherman (1986), nenhuma morte ocorreu no grupo tratado com diurético piretanida (n = 20) e 2 mortes ocorreram no grupo placebo (n = 18). O tempo de seguimento foi de 28 dias. No estudo Kapelios (2014), 5 pacientes morreram ou foram hospitalizados por piora da IC no grupo que teve a dose de diurético reduzida (n = 20) e 11 no grupo que manteve a dose (n = 20). O tempo de seguimento foi de 2 anos. <sup>c</sup>				
Congestão (seguimento: média de 4 meses)											
156 (4 ECRs)	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	16/59 (27,1%)	4/97 (4,1%)	<b>RR 0,20</b> (0,06 a 0,65)	271 por 1.000	<b>217 menos por 1.000</b> (255 menos para 95 menos)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Kapelios (2014) compara duas diferentes doses de diuréticos.

b. n pequeno

c. O estudo de Zhang (2015) avaliou o uso de hidroclorotiazida em um período de 6 meses. No grupo placebo, ocorreram 2 mortes (n = 33); no grupo intervenção, ocorreu 1 morte (n = 33). Todos os pacientes receberam cointervenção com IECA, betabloqueador e digoxina.

d. Estudos com tempo de seguimento variando de 7 dias a 1 ano; estudo de Kraaij (2000) apresenta população com fração de ejeção de 60%; estudo de Patterson (1994) incluiu pacientes hospitalizados.

e. n pequeno, intervalo de confiança amplo.

Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC sintomática associado a IECA e ARA II (tratamento clínico otimizado)?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
Nº de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistênci a	Evidênci a indireta	Imprecisã o	Viés de publicaçã o	Qualidad e geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relati vo (IC95% )	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com isossorbida e hidralazina		Risco com placebo	Diferença de risco com isossorbida e hidralazina
<b>Mortalidade (seguimento: 18 meses)</b>											
1.050 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	54/532 (10,2%)	32/518 (6,2%)	HR <b>0,57</b> (0,37 para 0,87)	<b>População do estudo</b>	
										102 por 1.000	<b>42 menos por 1.000</b> (63 menos para 13 menos)
										<b>Taxa anual Brasil (fonte: DATASUS, 2016)</b>	



Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC sintomática associado a IECA e ARA II (tratamento clínico otimizado)?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
										110 por 1.000	<b>46 menos por 1.000</b> (68 menos para 14 menos)
Mortalidade (seguimento: 18 meses)											
5.168 (1 estudo observacional)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1.099/4.382 (25,1%)	176/786 (22,4%)	HR <b>0,85</b> (0,73 a 1,00)	251 por 1.000	<b>33 menos por 1.000</b> (61 menos para 0 menos)
Hospitalização (seguimento: 18 meses)											
1.050 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	130/532 (24,4%)	85/518 (16,4%)	HR <b>0,67</b> (0,49 a 0,91)	<b>População do estudo</b> 244 por 1.000	<b>73 menos por 1.000</b> (116 menos para 19 menos)

Devemos utilizar a combinação de hidralazina e isossorbida no paciente com IC sintomática associado a IECA e ARA II (tratamento clínico otimizado)?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
										<b>Taxa anual Brasil (fonte: Ciapponi, 2016)</b>	
										307 por 1.000	<b>89 menos por 1.000 (143 menos para 23 menos)</b>

IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*.

- a. A população estudada foi somente de pessoas que se autoidentificaram como negras.
- b. n pequeno de eventos.

**Devemos recomendar exercício físico supervisionado para o paciente com IC?**

Nº de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com não realizar	Com exercício aeróbico		Risco com não realizar	Diferença de risco com exercício aeróbico
<b>Mortalidade geral (seguimento: média de 15 meses)</b>											
2.559 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	222/1.276 (17,4%)	206/1.283 (16,1%)	<b>RR 0,92</b> (0,75 a 1,12)	174 por 1.000	<b>14 menos por 1.000</b> (43 menos para 21 mais)
<b>Mortalidade cardíaca (seguimento: média de 15 meses)</b>											
2.548 (3 ECRs)	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	173/1.278 (13,5%)	144/1.270 (11,3%)	<b>RR 0,60</b> (0,32 a 1,15)	135 por 1.000	<b>54 menos por 1.000</b> (92 menos para 20 mais)
<b>Hospitalização geral (seguimento: média de 15 meses)</b>											

2.454 (2 ECRs)	não grave	muito grave <sup>d</sup>	não grave	não grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	623/1.232 (50,6%)	578/1.222 (47,3%)	<b>RR 0,57</b> (0,19 a 1,77)	506 por 1.000	<b>217 menos por 1.000</b> (410 menos para 389 mais)
<b>Hospitalização cardíaca (seguimento: média de 15 meses)</b>											
2.504 (3 ECRs)	não grave	muito grave <sup>e</sup>	não grave	não grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	560/1.257 (44,6%)	517/1.247 (41,5%)	<b>RR 0,80</b> (0,41 a 1,59)	446 por 1.000	<b>89 menos por 1.000</b> (263 menos para 263 mais)
<b>Hospitalização por IC (seguimento: média de 15 meses)</b>											
2.598 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>f</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	277/1.303 (21,3%)	228/1.295 (17,6%)	<b>RR 0,76</b> (0,54 a 1,06)	213 por 1.000	<b>51 menos por 1.000</b> (98 menos para 13 mais)
<b>Capacidade funcional (seguimento: média de 7 meses; avaliado com: VO<sub>2</sub> pico em mL/kg.min)</b>											

3.633 (31 ECRs)	grave <sup>g</sup>	não grave <sup>h,i</sup>	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito	⊕⊕○○ BAIXA	1.759	1.874	-	-	<b>3,23 mais alto</b> (2,63 mais alto para 3,83 mais alto)
--------------------	--------------------	--------------------------	-----------	-----------	---------------------------------------	---------------	-------	-------	---	---	---

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Intervalo de confiança amplo (0,75-1,12).

b.  $I^2 = 69\%$ .

c. Apesar de intervalo de confiança amplo, o motivo da imprecisão é a inconsistência, já penalizada anteriormente.

d.  $I^2 = 90\%$ , intervalos de confiança não se sobrepõem.

e.  $I^2 = 74\%$ , intervalos de confiança não se sobrepõem.

f. Intervalo de confiança amplo (0,54-1,06).

g. Poucos estudos descrevem o cegamento do desfecho, as perdas e exclusões e a análise de intenção de tratar.

h. Apesar de  $I^2 = 93,8\%$ , todos os estudos apontam para a mesma direção.

i. Em análise de sensibilidade, exercício supervisionado (20 estudos) esteve associado a um aumento de 3,5 ml/kg.min (IC95% 2,9-4,1), enquanto o grupo de exercício não supervisionado ou ambos (9 estudos) teve um aumento de 2,5 ml/kg.min (IC95% 1,4-3,6).

Devemos recomendar dieta com restrição de sódio para os pacientes com IC?									
Avaliação da qualidade						Sumário de resultados			
No de participantes		Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros		Taxas de eventos do estudo (%)		Efeitos absolutos potenciais

Devemos recomendar dieta com restrição de sódio para os pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
(estudos) Follow-up	Risco de viés					Qualidade geral da evidência	Com dieta sem restrição de sódio	Com dieta com restrição de sódio	Efeito relativo (IC95%)	Risco com dieta sem restrição de sódio	Diferença de risco com dieta com restrição de sódio
<b>Mortalidade (seguimento: média de 42 meses)</b>											
2.586 (4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ ALTA	138/1.291 (10,7%)	273/1.295 (21,1%)	<b>RR 2,08</b> (1,52 a 2,85)	107 por 1.000	<b>115 mais por 1.000</b> (56 mais para 198 mais)
<b>Hospitalização por IC (seguimento: média de 42 meses)</b>											
2.586 (4 ECRs)	não grave	não grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	forte associação	⊕⊕⊕⊕ ALTA	259/1.291 (20,1%)	509/1.295 (39,3%)	<b>RR 2,16</b> (1,64 a 2,85)	201 por 1.000	<b>233 mais por 1.000</b> (128 mais para 371 mais)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Apesar de  $I^2 = 67\%$ , todos os estudos indicam que restrição de sódio aumenta o risco de hospitalização.

Devemos recomendar dieta com restrição hídrica para os pacientes com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
No de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Sem restrição hídrica	Com restrição hídrica		Risco sem restrição hídrica	Diferença de risco com restrição hídrica
<b>Mortalidade (seguimento: média de 5 meses)</b>											
519 (3 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	30/262 (11,5%)	16/257 (6,2%)	<b>RR 0,56</b> (0,32 a 1,00)	115 por 1.000	<b>50 menos por 1.000</b> (78 menos para 0 menos)
<b>Hospitalização por IC (seguimento: média de 5 meses)</b>											
519 (3 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave <sup>d</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	150/262 (57,3%)	84/257 (32,7%)	<b>RR 0,59</b> (0,46 a 0,77)	573 por 1.000	<b>235 menos por 1.000</b> (309 menos para 132 menos)

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

- a. O estudo de Holst (2008) (n = 63) reporta que 9 pacientes não completaram o estudo e não foi realizada análise por intenção de tratar.
- b. O estudo SALT-HF (2013) incluiu pacientes hospitalizados por descompensação aguda da IC crônica; 21,5% da amostra possuía classe funcional IV.
- c. Intervalo de confiança amplo: na melhor hipótese, apresenta 68% de proteção e na pior hipótese, não tem efeito; n de eventos pequeno.
- d. n pequeno (total e eventos).

Devemos recomendar redução de peso para pacientes com IC com obesidade?							
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados
Nº de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Impacto
<b>Mortalidade (seguimento: média de 45 meses)</b>							
46.794 (14 estudos observacionais)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	viés de publicação altamente suspeito	⊕○○○ MUITO BAIXA	O menor risco de mortalidade foi com IMC 28 kg/m <sup>2</sup> (RR = 0,86, IC95% 0,80-0,94); IMC 18 kg/m <sup>2</sup> : RR = 1,20, IC95% 1,00-1,35; IMC 25 kg/m <sup>2</sup> : RR = 0,90, IC95% 0,85-0,90; IMC 30 kg/m <sup>2</sup> : RR = 0,87, IC95% 0,80-0,96; IMC 35 kg/m <sup>2</sup> : RR = 0,98, IC95% 0,85-1,18; IMC 40 kg/m <sup>2</sup> : RR = 1,18, IC95% 0,85-1,80. Todos os riscos apresentados são em comparação ao IMC 21,75 kg/m <sup>2</sup> . Ref: Qin, 2017.
<b>Hospitalização (seguimento: média de 37 meses)</b>							



Devemos recomendar redução de peso para pacientes com IC com obesidade?							
Avaliação da qualidade						Sumário de resultados	
22.807 (6 estudos observacionais)	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	O menor risco de hospitalização foi com IMC entre 25 e 29,9 kg/m <sup>2</sup> (RR = 0,92, IC95% 0,86-0,97); IMC < 20 kg/m <sup>2</sup> : RR = 1,19, IC95% 1,09-1,30; IMC 30-34,9 kg/m <sup>2</sup> : RR = 0,99, IC95% 0,92-1,07; IMC > 35kg/m <sup>2</sup> : RR = 1,28, IC95% 0,88-1,87. Todos os riscos apresentados são em comparação ao IMC 20-24,9 kg/m <sup>2</sup> . Ref: Sharma, 2015.

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Os estudos avaliaram a relação entre IMC e mortalidade em um momento, e não o efeito da variação de peso ao longo do tempo.

b. Os estudos avaliaram a relação entre IMC e hospitalização em um momento, e não o efeito da variação de peso ao longo do tempo.

Devemos realizar telemonitoramento por suporte telefônico para o tratamento do paciente com IC?											
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados				
No de participantes (estudos) <i>Follow-up</i>	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outros	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com não usar suporte telefônico	Com suporte telefônico		Risco com não usar suporte telefônico	Diferença de risco com suporte telefônico
<b>Mortalidade (seguimento: média de 10 meses)</b>											

Devemos realizar telemonitoramento por suporte telefônico para o tratamento do paciente com IC?												
Avaliação da qualidade							Sumário de resultados					
8.244 (19 ECRs)	não grave <sup>a</sup>	não grave <sup>b</sup>	não grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	513/3.964 (12,9%)	448/4.280 (10,5%)	<b>RR 0,82</b> (0,73 a 0,93)	129 por 1.000	<b>23 menos por 1.000</b> (35 menos para 9 meses)	
Hospitalização por IC (seguimento: média de 11 meses)												
4.718 (12 ECRs)	grave <sup>d</sup>	não grave <sup>e</sup>	não grave <sup>f</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	480/2.370 (20,3%)	364/2.348 (15,5%)	<b>RR 0,77</b> (0,68 a 0,88)	203 por 1.000	<b>47 menos por 1.000</b> (65 menos para 24 meses)	

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Apesar de os estudos não realizarem alocação sigilosa ou cegamento dos participantes e avaliadores, não foi descontado ponto, pois entende-se que o desfecho mortalidade não é influenciado.

b. Suporte telefônico com foco em suporte clínico: RR 0,86, IC95% 0,77-0,96; suporte telefônico com foco educacional: RR 0,85, IC95% 0,69-1,05.

c. Para o desfecho mortalidade, 20 estudos foram incluídos para avaliar o suporte telefônico com foco em suporte clínico e 6 estudos foram incluídos para avaliar o suporte telefônico com foco educacional. A redução da mortalidade é mais robusta quando a intervenção é focada em suporte clínico, mas os resultados são consistentes entre si.

d. Muitos estudos apresentam risco de viés em relação ao cegamento dos participantes e avaliadores, e entende-se que isso pode afetar o desfecho hospitalização por IC.

e. Suporte telefônico com foco em suporte clínico: RR 0,81, IC95% 0,71-0,94; suporte telefônico com foco educacional: RR 0,95, IC95% 0,64-

1,39.

f. Para o desfecho hospitalização por IC, 15 estudos foram incluídos para avaliar o suporte telefônico com foco em suporte clínico e 1 estudo avaliou o suporte telefônico com foco educacional. A redução da hospitalização por IC é mais robusta quando a intervenção é focada em suporte clínico, mas os resultados são consistentes entre si.

<b>Devemos recomendar sacubitril/valsartana para pacientes com IC?</b>											
<b>Avaliação da qualidade</b>							<b>Sumário de Resultados</b>				
<b>Nº de participantes (estudos) Follow-up</b>	<b>Risco de viés</b>	<b>Inconsistência</b>	<b>Evidência indireta</b>	<b>Imprecisão</b>	<b>Viés de publicação</b>	<b>Qualidade da evidência</b>	<b>Taxas de eventos do estudo (%)</b>		<b>Efeito relativo (95% CI)</b>	<b>Efeitos absolutos potenciais</b>	
							<b>Com I-ECA ou ARA-II</b>	<b>Com Sacubitril/Valsartana</b>		<b>Risco com I-ECA</b>	<b>Diferença de risco com Sacubitril/Valsartana</b>

										<b>ou ARA -II</b>	
<b>Mortalidade cardiovascular e primeira hospitalização por IC</b>											
8399 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	1117/42 12 (26.5%)	914/418 7 (21.8%)	<b>HR</b> <b>0.80</b> (0.73 para 0.87)	265 por 1.00 0	<b>47 menos por</b> <b>1.000</b> (de 64 menos para 30 menos)
<b>Mortalidade</b>											
8399 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	835/421 2 (19.8%)	711/418 7 (17.0%)	<b>HR</b> <b>0.84</b> (0.76 para 0.93)	198 por 1.00 0	<b>29 menos por</b> <b>1.000</b> (de 44 menos para 12 menos)
<b>Mortalidade cardiovascular</b>											

8399 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	693/421 2 (16.5%)	558/418 7 (13.3%)	<b>HR</b> <b>0.80</b> (0.71 para 0.89)	165 por 1.00 0	<b>31 menos por</b> <b>1.000</b> (de 45 menos para 17 menos)
<b>Hospitalização por insuficiência cardíaca</b>											
8399 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	658/421 2 (15.6%)	537/418 7 (12.8%)	<b>HR</b> <b>0.79</b> (0.71 para 0.93)	156 por 1.00 0	<b>31 menos por</b> <b>1.000</b> (de 43 menos para 10 menos)
<b>Eventos adversos</b>											
8399 (1 ECR)	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Não houve diferença entre os grupos em relação a incidência de eventos adversos graves. Maior percentual de hipotensão (17,6% vs. 11,9%) foi reportado no grupo sacubitril/valsartana, enquanto hipercalemia (11,6% vs. 14,0%) e tosse (8,8% vs. 12,6%) foram superiores no grupo enalapril. Digno de nota, no grupo sacubitril/valsartana 19				

							pacientes apresentaram angioedema, e no grupo enalapril, 10 pacientes (diferença não significativa entre os grupos, p=0,13).
--	--	--	--	--	--	--	--

- a. Evidência indireta considerada grave porque o efeito observado foi diferente entre subgrupos do estudo. Pacientes com NYHA II e idade < 75 anos apresentaram maior benefício.