

Resumo

A. Introdução: Numerosos estudos são unânimes ao demonstrar o impacto das Clínicas de insuficiência cardíaca na melhoria da qualidade de vida e estado funcional de doentes com insuficiência cardíaca grave, a par da redução das suas taxas de re-hospitalização e dos custos.

B. Objectivos: Verificação, em duas Clínicas de insuficiência cardíaca portuguesas, do impacto positivo descrito na literatura internacional relativamente às taxas de prescrição médica, parâmetros clínicos e número de internamentos por insuficiência cardíaca.

C. Métodos.

1. Conceção: Estudo retrospectivo e multicêntrico.

2. População e contexto: Analisámos dados relativos a doentes com insuficiência cardíaca sistólica (Fracção de ejeção ventricular esquerda $\leq 40\%$) seguidos nas consultas de insuficiência cardíaca dos serviços de cardiologia dos Hospitais de S. João, Porto e da Universidade de Coimbra.

3. Intervenção: Optimização da terapêutica farmacológica segundo as recomendações internacionais. Educação e aconselhamento dos doentes, visando o aumento da adesão à terapêutica.

4. Avaliação: Comparámos a terapêutica instituída, a fracção de ejeção ventricular esquerda e a classe funcional da *New York Heart Association* à data da primeira *versus* a última consulta.

Foram ainda comparados o número de internamentos por insuficiência cardíaca ocorridos nos seis meses anteriores à admissão à Clínica *versus* os registados nos seis meses antes da data da última consulta.

D. Resultados: Foram integrados no estudo 201 doentes com insuficiência cardíaca sistólica [162 (81%) ♂ e 39 (19%) ♀; idade 55 ± 14 ; etiologia isquémica: 35% e etiologia não isquémica: 65%]. O tempo médio de seguimento foi de 4.9 ± 3.6 anos, no final do qual se registou um aumento significativo das taxas de prescrição de IECA/ARA ($p < 0.001$), Bloqueadores- β ($p < 0.001$),

espironolactona ($p < 0.001$) e digoxina ($p = 0.004$). Não houve variação da frequência de prescrição de diuréticos ($p = 0.636$).

Comparativamente com a primeira consulta, à data da última verificou-se um aumento da fracção de ejeção ventricular esquerda (26 ± 7 versus 33 ± 13 , $p < 0.001$) e uma melhoria da classe funcional (Classe da *New York Heart Association* 2.5 ± 0.9 versus 2.0 ± 0.8 , $p < 0.001$); Classe da *New York Heart Association* no final do seguimento I: 25%, II: 52%, III: 20%, IV: 3% versus Classe da *New York Heart Association* à data da primeira consulta I: 13%, II: 39%, III: 37%, IV: 11% ($p < 0.001$).

Registámos também uma diminuição muito significativa do número de hospitalizações por insuficiência cardíaca por doente (0.7 ± 0.8 versus 0.2 ± 0.5 ; $p < 0.001$) nos seis meses anteriores à data da última consulta versus os seis meses anteriores à primeira.

E. Conclusões: Nas duas clínicas analisadas, verificou-se, no final do seguimento, um aumento das taxas de prescrição de bloqueadores neuro-hormonais. Foi ainda registado um impacto positivo na limitação da progressão da doença e na diminuição do número de internamentos por descompensação da insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca Sistólica, Clínicas de Insuficiência Cardíaca, Fracção de Ejeção Ventricular esquerda, Classe Funcional de NYHA, Internamentos, Bloqueadores neuro-hormonais.

Abstract

A. Introduction: It has been demonstrated that heart failure disease management programs improve patients' quality of life and functional status while reducing the frequency of hospitalizations.

B. Aims: To confirm, in two portuguese heart failure clinics, the positive impact on guideline-recommended drug prescription rates, clinical outcomes and heart failure-related hospital readmission rates observed in international clinical trials.

C. Methods.

1. Design: Retrospective, multicenter trial.

2. Patients and setting: Patients with systolic heart failure (Left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$) were recruited from the heart failure clinics of two university hospitals (Hospital de S. João, Porto and Hospitais da Universidade de Coimbra).

3. Intervention: Optimization of drug therapy and comprehensive education and counseling, according to evidence-based heart failure practice and therapy guidelines.

4. Assessments: Comparison of heart failure drug prescription rates, left ventricular ejection fraction and functional status (*New York Heart Association Class*) at the time of the first visit *versus* the last visit. In addition, the number of heart failure-related hospital readmissions occurred during the six months before the first visit *versus* those occurred during the six months before the last visit, were compared.

D. Results: Two hundred and one patients with systolic heart failure [162 (81%) ♂ e 39 (19%) ♀; mean age 55 ± 14 years old; ischemic ethiology: 35% and non-ischemic ethiology: 65%] were included in this study. After an average follow-up of 4.9 ± 3.6 years there was a significant improvement in ACEI/ARB ($p < 0.001$), Beta-blockers ($p < 0.001$), spironolactone ($p < 0.001$) and digoxin ($p = 0.004$) prescription rates. The prescription rate of diuretics did not increase ($p = 0.636$).

There was a significant improvement in left ventricular ejection fraction (26 ± 7 versus 33 ± 13 $p < 0.001$). A reduction in patients' functional class was found (2.5 ± 0.9 versus 2.0 ± 0.8 , $p < 0.001$); *New York Heart Association* Class at the time of the last visit I: 25%, II: 52%, III: 20%, IV: 3% versus *New York Heart Association* Class at the time of the first visit I: 13%, II: 39%, III: 37%, IV: 11% ($p < 0.001$).

There was also a significant reduction in the number of heart failure hospitalizations/ patient (0.7 ± 0.8 versus 0.2 ± 0.5 ; $p < 0.001$) occurred during the six months before the first visit compared with the six months before the last visit.

E. Conclusions: These two portuguese heart failure clinics proved to be effective in prescription rates of guideline-recommended heart failure drug therapies. Patients were shown to have significantly fewer heart failure rehospitalizations and improved left ventricular ejection fraction and functional status as compared to their preintervention status.

Key Words: Systolic Heart failure, Heart failure clinics, Left ventricular ejection fraction, NYHA functional class, Heart failure-related hospital readmissions, Neurohormonal blockers.

A. Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) constitui um dos maiores problemas de saúde pública dos países industrializados⁽¹⁾, afectando cerca de 266 000 portugueses⁽²⁾ e 10 milhões a nível europeu⁽³⁾.

De entre todas as patologias médicas, a IC grave é uma das mais debilitantes e de maior mortalidade^(1,3,4), sendo o seu prognóstico comparável ao de neoplasias agressivas.

A morbidade da IC é elevada, situando-se as taxas de readmissão hospitalar aos 6 meses entre os 25 e os 50%^(4,5).

Na Europa, consome 1-2% dos recursos dispendidos com a saúde e é a síndrome mais onerosa, contribuindo as hospitalizações a ela associadas com a maior fatia dos custos⁽⁵⁾.

Clínicas de IC. Assistiu-se, nos últimos anos, a um notável progresso na compreensão da

patogénese da IC. Subsequentemente desenvolveram-se fármacos eficazes (como os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs) e os Bloqueadores- β adrenérgicos), seguindo-se a publicação de recomendações internacionais para a sua utilização⁽³⁾.

No entanto, regista-se ainda uma taxa de prescrição sub-ótima destes fármacos^(4,6,7), que, aliada a uma fraca adesão à terapêutica constitui um factor de prognóstico desfavorável^(8,9).

As Clínicas de Insuficiência Cardíaca surgem com o intuito de colmatar esta falha. Estas últimas integram equipas multidisciplinares de especialistas em IC e têm o propósito de influenciar positivamente a evolução da doença⁽¹⁰⁾.

Os métodos utilizados incluem, por um lado, a implementação das recomendações internacionais do diagnóstico e terapêutica da IC e por outro, a educação dos doentes, visando um aumento da adesão à terapêutica⁽¹⁰⁾.

Estes programas podem assumir diversas formas, de acordo com as condicionantes locais, apresentando resultados variáveis⁽³⁾.

Está já demonstrada a utilidade destas clínicas na melhoria da qualidade de vida e estado funcional dos doentes, bem como na redução das suas taxas de readmissão hospitalar⁽¹¹⁾. Por este motivo, estas clínicas mostram ser capazes de reduzir os custos inerentes à IC⁽¹²⁾. Estudos mais recentes demonstram ainda uma redução das taxas de mortalidade⁽¹²⁾.

O objectivo deste estudo é a verificação, a nível nacional, do impacto positivo demonstrado em estudos internacionais relativos a esta matéria.

B. Métodos

1. Conceção do Estudo. Estudo retrospectivo, multicêntrico.

2. Contexto. Clínicas de IC do Hospital de S. João, Porto e Hospitais da Universidade de Coimbra.

3. População. Doentes com IC sistólica, seguidos nas duas Clínicas de IC supracitadas. A amostra foi seleccionada aleatoriamente a partir de listagens de consultas realizadas em 2009.

Os critérios de exclusão foram: período de tempo decorrido entre o diagnóstico de IC e a admissão à Clínica de IC inferior a 6 meses, seguimento em consulta de IC por período inferior a 6 meses e Fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) > 40%.

4. Avaliação. A população foi caracterizada, à data da primeira consulta, relativamente à idade, sexo, etiologia da IC (dividida em isquémica e não isquémica) e tempo decorrido desde o diagnóstico. Foram comparadas a terapêutica instituída, a fracção de ejeção ventricular esquerda e a classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) à data da primeira *versus* a última consulta.

Comparámos ainda o número de internamentos por insuficiência cardíaca ocorridos nos seis meses anteriores à admissão à Clínica *versus* os registados nos seis meses antes da data da última consulta.

A terapêutica considerada incluiu as seguintes classes farmacológicas: Inibidores da Enzima de conversão da Angiotensina (IECA)/ Antagonistas dos receptores da Angiotensina (ARA); Bloqueadores β -adrenérgicos; Antagonistas da Aldosterona (Espironolactona); Diuréticos e Digitálicos.

5. Definições.

Insuficiência cardíaca sistólica: Doentes apresentando sintomas e/ou sinais de IC e depressão da fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE \leq 40%)⁽³⁾.

Insuficiência cardíaca de etiologia isquémica: A classificação etiológica de isquémia foi atribuída sempre que se verificou história de enfarte agudo do miocárdio, sintomatologia anginosa ou

evidência de doença coronária, objectivada por angiografia ou testes funcionais⁽¹³⁾.

6. Intervenção. Optimização da terapêutica médica através da implementação das recomendações internacionais para o diagnóstico e terapêutica da IC. Foi ainda colocada ênfase na educação dos doentes, visando um aumento da adesão à terapêutica.

7. Objectivos. O objectivo deste estudo é a verificação, em duas Clínicas de insuficiência cardíaca portuguesas, do impacto positivo descrito na literatura internacional relativamente às taxas de prescrição de bloqueadores neuro-hormonais, fracção de ejeção ventricular esquerda, classe funcional e número de internamentos por IC.

8. Análise estatística. As variáveis quantitativas (contínuas e discretas) foram descritas pela sua frequência de observação (n) e pelo cálculo da média e desvio padrão. As variáveis quantitativas discretas foram comparadas entre grupos através do teste de T de Student para amostras relacionadas ou pelo teste não paramétrico de Wilcoxon quando a hipótese de normalidade foi rejeitada. Os testes são bilaterais e o nível de significância considerado foi de 5%. As variáveis qualitativas (nominais e ordinais) foram descritas através da sua frequência de observação (n) e do cálculo da sua frequência relativa (%). As variáveis qualitativas ordinais foram comparadas através do teste não paramétrico dos sinais. As variáveis qualitativas nominais foram analisadas através do teste de McNemar para amostras emparelhadas. Os testes são bilaterais e o nível de significância considerado foi de 5%.

C. Resultados

1. Características das clínicas. A Clínica de IC do Hospital de S. João integra uma enfermeira de investigação e 5 cardiologistas. O volume anual de consultas é de cerca de 1300.

A Clínica de IC dos Hospitais da Universidade de Coimbra compõe-se de 2 cardiologistas e de enfermeiros especializados. O volume anual de consultas é de cerca de 1000.

Ambas as clínicas estão articuladas com laboratórios de imagem, electrofisiologia e hemodinâmica

e ainda com clínicas de cirurgia cardíaca e transplantação.

2. Características da população. Um total de 201 doentes com IC sistólica foi incluído neste estudo. As características demográficas e clínicas da população à data da primeira consulta estão descritas na *Tabela I*.

À data da primeira consulta, 84.1% dos doentes encontravam-se medicados com IECA e 50.7% com β -Bloqueador (*Tabela II*).

3. Seguimento: O tempo médio de seguimento foi de 4.9 ± 3.6 anos.

Tabela I – Características demográficas e clínicas da população à data da primeira consulta.

Número de doentes		201
Média de idades (anos)		55 (± 14)
Sexo	Masculino	162 (81%)
	Feminino	39 (19%)
Etiologia	Isquémica	70 (35%)
	Não isquémica	131 (65%)
Classe Funcional de NYHA	Classe I	24 (13%)
	Classe II	75 (39%)
	Classe III	70 (37%)
	Classe IV	21 (11%)
FEVE (%)		26 (± 7)
Média de internamentos nos 6M anteriores		0.7 (± 0.8)
Tempo médio desde diagnóstico (anos)		9.6 (± 6.2)

Os dados são apresentados sob a forma de média \pm desvio padrão ou *n* (%).

NYHA: New York Heart Association; FEVE: fracção de ejeção ventricular esquerda.

3. Terapêutica.

A *Tabela II* sistematiza as taxas de prescrição terapêutica à data da primeira consulta e no final do seguimento. Verifica-se um aumento significativo da prescrição de IECA/ARA ($p < 0.001$), Bloqueadores- β ($p < 0.001$), espironolactona ($p < 0.001$) e digoxina ($p = 0.004$). Não houve variação da frequência de prescrição de diuréticos ($p = 0.636$).

Dos 32 doentes que inicialmente não estavam medicados com IECA/ARA, 27 (84%) incluíam este

fármaco no seu esquema terapêutico, à data da última consulta.

De igual modo, dos 99 doentes que à data da primeira consulta não estavam medicados com Bloqueador- β , 83 (84%) já incluíam este fármaco no seu esquema terapêutico, à data da última consulta.

Tabela II – Taxas de prescrição medicamentosa na primeira consulta e à data do final do seguimento.

	Primeira Consulta	Última Consulta	p
IECA/ARA	169 (84.1%)	194 (96.5%)	p<0.001
Bloqueador- β	102 (50.7%)	181 (90%)	p<0.001
Espironolactona	83 (44.3%)	126 (62.7%)	p<0.001
Diurético	160 (79.6%)	164 (81.6%)	p=0.636
Digoxina	75 (37.3%)	100 (49.8%)	p=0.004

Os dados são apresentados sob a forma de n (%).

IECA: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ARA: antagonistas dos receptores da angiotensina.

4. Evolução clínica. (Tabela III)

a) Fracção de ejeção ventricular esquerda. Observou-se um aumento significativo dos valores de FEVE no final do seguimento (p<0.001).

Registou-se um aumento da FEVE em 127 doentes (67%) e uma diminuição em 53 (28%).

b) Classe Funcional. Registou-se uma melhoria da Classe funcional dos doentes (p<0.001).

À data do final do seguimento, 25% dos doentes encontravam-se em Classe I, 52% em Classe II, 20% em Classe III e 3% em Classe IV de NYHA.

Em 190 doentes, a classe funcional evoluiu favoravelmente em 83 (44%), manteve-se em 89 (47%) e piorou em 18 (9%).

c) Internamentos. Comparando os seis meses anteriores à primeira consulta com os seis meses anteriores à data da última consulta, o número de hospitalizações por IC por doente diminuiu significativamente (p<0.001).

De entre 200 doentes, registou-se uma diminuição do número de internamentos em 94 (47%). Em

91 doentes (46%), o número de internamentos foi idêntico e em 15 pacientes (7%) aumentou.

Tabela III– Impacto das Clínicas de IC: comparação dos parâmetros analisados à data da primeira e última consultas nos dois centros.

	Primeira Consulta	Última Consulta	p
FEVE (%)	26 (\pm 7)	33 (\pm 13)	p<0.001
Classe funcional de NYHA	2.5 (\pm 0.9)	2.0 (\pm 0.8)	p<0.001
Internamentos/ doente nos 6M anteriores	0.7 (\pm 0.8)	0.2 (\pm 0.5)	p<0.001

Os dados são apresentados sob a forma de média \pm desvio padrão.

NYHA: New York Heart Association; FEVE: fracção de ejeção ventricular esquerda.

D. Discussão

1. Patofisiologia da IC. A IC acompanha-se de uma resposta neuro-hormonal às alterações circulatórias geradas pela disfunção cardíaca. São activados mecanismos compensatórios capazes de manter as condições hemodinâmicas dentro de limites homeostáticos, permitindo que, numa fase inicial, os doentes se mantenham assintomáticos. Estes mecanismos são de duas naturezas:

- Reguladores, ou seja, vasoconstritores, pró-proliferativos, inotrópicos positivos e retentores de sódio e água (Sistema Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o Sistema Nervoso Simpático (SNS));
- Contra-reguladores, isto é, vasodilatadores, anti-proliferativos e eliminadores de sódio e água (Sistemas do peptídeo natriurético do tipo B (BNP), das prostaglandinas (PGE₂ e PGI₂) e do óxido nítrico (NO)).

Na IC, os primeiros sobrepõem-se aos segundos, assegurando a perfusão dos órgãos vitais através da manutenção da pressão arterial. Contudo, este efeito é adaptativo apenas a curto prazo, já que, a excessiva e continuada activação dos sistemas pró-proliferativos induz hipertrofia ventricular que conduz à morte de miócitos por necrose e apoptose e à fibrose intersticial reparativa e proliferativa.

Estes efeitos levam, progressivamente, à diminuição do inotropismo e à dilatação ventriculares - remodelação ventricular. Como corolário deste processo, a IC torna-se sintomática e o prognóstico deteriora-se⁽¹⁴⁾.

2. Terapêutica farmacológica. As recomendações recentes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) advogam que a terapêutica de primeira linha da IC assenta no bloqueio neuro-hormonal, pela administração de IECAs (Classe I de recomendação), Bloqueadores- β (Classe I de recomendação), ARAs e Antagonistas da aldosterona. A terapêutica sintomática compõe-se de diuréticos e digitálicos.

Numerosos estudos científicos sustentam a evidência da eficácia destes fármacos na redução da morbilidade e mortalidade associadas à IC⁽³⁾.

3. Clínicas de IC. Apesar da publicação exaustiva de recomendações internacionais relativas a esta matéria, assiste-se ainda a uma prescrição sub-ótima de bloqueadores neuro-hormonais no tratamento da IC^(4,6,7). Esta última, aliada à fraca adesão à terapêutica, constitui um factor de prognóstico desfavorável na progressão da doença^(8,9).

O estudo EuroHeart Failure Survey (2000/2001) demonstrou que, a nível Europeu, em meio hospitalar, apenas 61.8% dos clínicos prescreviam IECAs e 36.7% Bloqueadores- β no tratamento da IC⁽¹⁵⁾.

Em Portugal (1998), o estudo EPICA revelou, a nível da medicina geral e familiar, uma taxa de prescrição de IECAs de 58% e de 6,6% de Bloqueadores- β ⁽²⁾.

O modelo tradicional de prestação de cuidados tem-se, desta forma, revelado deficiente, contribuindo certamente para as elevadas taxas de hospitalização por IC observadas⁽¹⁶⁾.

As clínicas de IC surgem com o intuito de colmatar esta falha, utilizando como métodos, por um lado, a optimização da terapêutica através da implementação das recomendações internacionais e por outro, a educação dos doentes, visando um aumento da adesão à terapêutica⁽¹⁰⁾.

4. O estudo no contexto da literatura. Numerosos estudos consistentemente demonstraram o impacto das clínicas de IC na melhoria da qualidade de vida e classe funcional destes doentes, a par da redução das taxas de re-hospitalização por descompensação da IC⁽¹¹⁾. Desta forma, estas clínicas

mostaram ser capazes de reduzir os custos inerentes à IC⁽¹²⁾. No entanto, estes efeitos dependem largamente do desenho dos programas de gestão e da correcta selecção de doentes⁽¹⁷⁾.

A população-alvo destas clínicas integra doentes idosos, hospitalizados recentemente, com IC avançada e múltiplas co-morbilidades⁽¹⁰⁾. As Clínicas de IC podem beneficiar mesmo doentes em classe funcional II, tendo indicação formal pacientes instáveis em classes III e IV de NYHA⁽¹⁸⁾.

O objectivo do presente estudo é a verificação destes efeitos em duas Clínicas de IC portuguesas.

5. Hipótese versus Resultados. Este estudo verifica, para as duas clínicas portuguesas, os resultados obtidos internacionalmente relativos ao aumento das taxas de prescrição de bloqueadores neuro-hormonais. De igual modo se verificou um aumento significativo da FEVE e uma melhoria da classe funcional destes doentes, assim como uma redução do número de internamentos por exacerbação da IC.

6. Limitações.

a) Conceção. Este estudo assume-se como um estudo retrospectivo, sendo necessários estudos prospectivos e com um número mais elevado de doentes consecutivos, no estabelecimento de relações estatísticas mais sólidas relativas a esta temática.

b) Avaliação. A informação relativa a parâmetros subjectivos como a classe funcional da NYHA, apresenta uma variabilidade inter-observador de quase 50%⁽¹⁹⁾.

O período considerado para avaliação das hospitalizações é bastante curto.

Não foram objecto de análise outras variáveis relevantes como presença de co-morbilidades, características sócio-económicas e educacionais da população ou adesão à terapêutica.

Este estudo contempla apenas a terapêutica farmacológica da IC, não tendo sido tomadas em linha de conta outras formas de tratamento como por exemplo, a ressincronização cardíaca.

E. Conclusão

Nestas duas clínicas de IC portuguesas, registou-se, no final do seguimento, um aumento das taxas de prescrição de bloqueadores neuro-hormonais no tratamento da IC, segundo as recomendações internacionais. Verificou-se ainda um aumento significativo da FEVE e uma melhoria da classe funcional destes doentes, assim como uma redução do número de internamentos por IC.

É importante frisar que o desenho de uma clínica de IC depende largamente das condições e recursos locais, assim como das características particulares da população abrangida^(3, 16, 20). Assim, é necessário valorizar o facto de diferentes formatos condicionarem necessariamente diferentes resultados.

F. Bibliografia

1. Heart Failure Society of America Practice Guidelines.(2006) **HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure practice guideline.** *J Cardiac Failure.* 12:e1-e122 .
2. Ceia F, Fonseca C et al.(2000) **Prevalence of Chronic Heart Failure in Portugal: a community based study: EPICA study.** *Eur J Heart Fail.* 2:72-73.
3. Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J et al. (2008) **ESC guidelines for diagnosis and treatment of Acute and Chronic Heart Failure.** *Eur Heart J* 29:2388-2442
4. Hunt SA, Abraham W, Shin M, et al. American College of Cardiology/ American Heart Association (2005) **ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: Summary article.** *Circulation.*112:1825-1852.
5. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. (2006) **American Heart Association - Heart and Stroke Statistics - Update 2006.** *Circulation.* 113:e85-e151.
6. Jenks SF, Cuerdon T, Burwen DR, Fleming B, Houck PM, Kussmaul AE, Nilasena DS, Ordin DL, Arday DR. (2000) **Quality of medical care delivered to Medicare beneficiaries: a profile at state and national levels.** *JAMA.* 284: 1670-1676.
7. Havranek EP, Wolfe P, Masoudi FA, Rathore SS, Krumholz HM, Ordin DL. (2004) **Provider and hospital characteristics associated with geographic variation in the evaluation and management of elderly patients with heart failure.** *Arch Intern Med.* 164:1186-1191.
8. Nieminem MS, et al. (2006) **EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population.** *Eur Heart J.* 27(22):2725-2736.
9. Komadja M, Lapuerta P, Hermans N, et al.(2005) **Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey.** *Eur Heart J.* 26:1653–1659
10. Hauptman P, Rich M, Heidenreich P, et al (2008) **The Heart Failure Clinic: A consensus**

statement of the Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure.* 801-811.

11. Gonseth J, Guallar-Castillón P, et al. (2004) **The effectiveness of disease management programmes in reducing hospital re-admission in older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of published reports.** *Eur Heart J.* 25(18):1570-1595

12. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S et al. (2004) **Multidisciplinary Strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials.** *J Am Coll Cardiol.* 44:810-9.

13. Felker GM, Shaw LK, et al.(2002) **A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research.** *J Am Coll Cardiol.* 39(2):210-218.

14. Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (2005) **Heart Failure and Cor Pulmonale.** In: Harrison's principles of Internal Medicine. pp1367-1378. McGraw Hill.

15. Komadja M, Follath F, et al. (2003) **The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe.** *Eur Heart J.* 24(5):464-474.

16. Moser DK, Mann DL. (2002) **Improving outcomes in Heart Failure: it's not unusual beyond usual care.** *Circulation.* 105:2810-2812.

17. Fonarow G.(2004) **Heart Failure Disease Management Programs: Not a Class Effect.** *Circulation.*110: 3506-3508.

18. McDonald K, et al.(2007) **Disease management programs for heart failure: Not just for the 'sick' heart failure population.** *Eur J Heart Fail.* 9(2):113-117.

19. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. (1997) **The Epidemiology of Heart Failure.** *Eur Heart J.* 18:208-225.

20. Goehler A, et al. (2006) **A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of DMPs in CHF.** *J Card Fail.* 12(7): 554-567.