

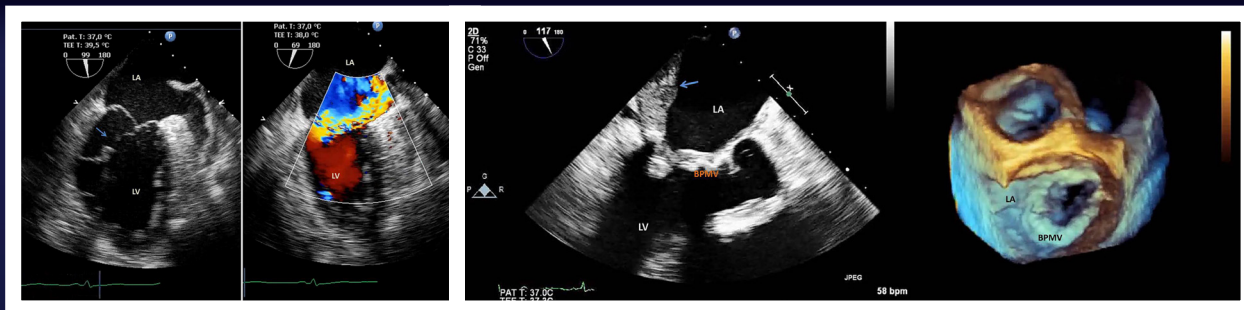


Figura 1 – Visão de duas câmaras por ecocardiograma transesofágico mostrando ruptura de 9 mm do músculo papilar posteromedial (apontada com uma seta), consistente com uma ruptura contida, mas morfolologicamente iminente, levando a prolapso amplo do folheto posterior e regurgitação mitral grave com jato excêntrico. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. Pág. 431 **Figura 2** – Visão do eixo longo e zoom 3D na face da válvula mitral por ecocardiograma transesofágico mostrando espessamento considerável da bioprótese mitral devido à deposição de material trombótico, levando a obstrução grave da prótese valvar e a um grande trombo mural cobrindo a parede póstero-septal do átrio esquerdo (apontada com uma seta). BPVM: Bioprótese valvar Mitral; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. Pág. 431

Editorial

A SBC e a Hipertensão Arterial: É Hora de Ação

Artigo Original

Relação da Adiponectina com as Características da Placa Aterosclerótica ao Ultrassom Intravascular com Radiofrequência e Desfechos Cardiovasculares

Minieditorial

Relação da Adiponectina com as Características da Placa Aterosclerótica ao Ultrassom Intravascular com Radiofrequência e Desfechos Cardiovasculares

Artigo Original

Dislipidemia Secundária em Crianças Obesas – Há Evidências para Tratamento Farmacológico?

Minieditorial

Dislipidemia Secundária em Crianças Obesas – Há Evidências para Tratamento Farmacológico?

Artigo Original

Apneia Obstrutiva do Sono é Comum e está Associada à Remodelação Cardíaca em Pacientes com Doença de Chagas

Minieditorial

Apneia Obstrutiva do Sono: Um Marcador de Remodelamento Cardíaco em Pacientes com Doença de Chagas Crônica

Artigo Original

Melhora da Função Ventricular Direita após Programa de Reabilitação Pulmonar em Pacientes com DPOC Avaliada por Ecocardiografia *Speckle Tracking*

Minieditorial

Avaliação Ventricular Direita com Ecocardiografia *Speckle Tracking* na DPOC após Programa de Reabilitação Pulmonar

Artigo Original

Análise da Deformação Atrial Direita na Amiloidose Cardíaca - Resultados de Ecocardiografia Tridimensional de *Speckle-Tracking* do Estudo MAGYAR-Path

Minieditorial

Speckle Tracking Ecocardiografia Tridimensional na Amiloidose: Uma Nova Avaliação para uma Doença Rara

Artigo Original

Avaliação da Intensidade de Sangramento de Procedimentos Odontológicos em Pacientes Anticoagulados com Varfarina ou Dabigatran

Artigo Original

Ciclos de Jejum/Realimentação Previnem Disfunção Miocárdica e Danos Morfológicos em Ratos Espontaneamente Hipertensos

Artigo Original

Raiva e Doença Arterial Coronariana em Mulheres Submetidas a Angiografia Coronariana: Acompanhamento de 48 Meses

Minieditorial

Raiva e Doença Cardiovascular: Uma Relação tão Antiga quanto Complicada

Comunicação Breve

Infartos Cerebrais Silenciosos com Fração de Ejeção Reduzida, Intermediária e Preservada em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Ponto de Vista

Por um Modelo de Governança de Autocitação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Correlação Clínico-radiográfica

Caso 5/2018 - Estenose Pulmonar Valvar (EPV) Acentuada, Aliviada por Duplo Cateter-Balão, em Mulher com 68 Anos de Idade

Relato de Caso

Ruptura Parcial de Músculo Papilar após Infarto do Miocárdio e Trombose Obstrutiva Severa Precoce de Bioprótese valvar: Uma Combinação Involgar

Imagem

Perfuração Ventricular Direita e Transseção Completa da Arteria Mamária

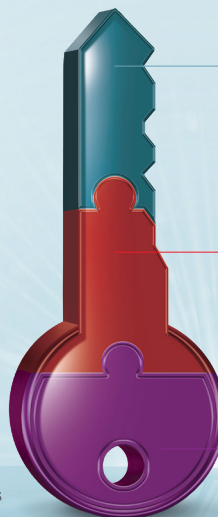
Diretriz

Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda



FAMÍLIA NESINA® TAKEDA

Completa no
cuidado do DM2^{4*}



Nesina®
alogliptina

Nesina Met®
alogliptina+cloridrato de metformina

Nesina Pio®
alogliptina+pioglitazona

LANÇAMENTO

APRESENTAÇÕES:
12,5 mg; 25 mg¹
POSOLOGIA:
1 comprimido 1x/dia¹

APRESENTAÇÕES:
12,5 mg + 850 mg; 12,5 mg + 1.000 mg²
POSOLOGIA:
1 comprimido 2x/dia²

APRESENTAÇÕES:
25 mg + 15 mg; 25 mg + 30 mg³
POSOLOGIA:
1 comprimido 1x/dia³

*Considerando que o portfólio Takeda Diabetes oferece 3 medicamentos para o tratamento do DM2: Nesina, Nesina Met e Nesina Pio, que atendem ao tratamento com monoterapia, terapia dupla ou tripla de acordo com as diretrizes de tratamento do DM2 AACE/ACE.

Referências bibliográficas: 1. Nesina® [Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 2. Nesina Met® [Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 3. Nesina Pio® [Bula]. São Paulo: Takeda Pharma Ltda. 4. Garber AJ, et al. consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. Endocrine Practice, 2017. 23(2):207-238.

NESINA® PIO® - Alogliptina + cloridrato de pioglitazona. Indicações: para pacientes com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 2 como adjuvante à dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes inadequadamente controlados com pioglitazona isoladamente, e para os quais a metformina é inapropriada devido a contraindicações ou intolerância; e em combinação com metformina (terapia de combinação tripla). **Contraindicações:** hipersensibilidade a alogliptina ou pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes; em pacientes com insuficiência cardíaca Classes I a IV de (NYHA). **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoadidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Nesina Pio deve ser descontinuado. Cautela ao associar Nesina Pio com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Pode ocorrer retenção de fluidos e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Pacientes com ICC devem ser monitorados e o tratamento com Nesina Pio deve ser interrompido no caso de piora dos sintomas; estudos observacionais de longa duração não encontram aumentos significativos do risco de câncer de bexiga em pacientes diabéticos utilizando pioglitazona. No entanto, dados de estudo de curta duração sugerem a possibilidade de um pequeno aumento no risco de câncer de bexiga. Nesina Pio não deve ser iniciada em pacientes com câncer de bexiga; o tratamento com Nesina Pio deve ser iniciado com cautela em pacientes com aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou evidência de doença hepática; foi observado aumento de peso relacionado à dose de pioglitazona isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais; pioglitazona pode causar reduções nos níveis de hemoglobina e hematócrito. Pacientes com síndrome do ovário policístico podem retornar a ovulação após o tratamento com pioglitazona. As pacientes devem, portanto, estar conscientes do risco de gravidez; Nesina Pio é categorizado como risco C e não deve ser usado durante a gravidez. Nesina Pio não deve ser administrado em mulheres em fase de amamentação. **Interações medicamentosas:** Um inibidor de CYP2C8 (como genfibrozila) pode elevar a ASC de pioglitazona e um indutor de CYP2C8 (como rifampicina) pode reduzir a ASC de pioglitazona. A pioglitazona não afeta a farmacocinética da digoxina, varfarina, fempromumona ou metformina, e em coadministração com sulfonilureias não parece afetar a farmacocinética da sulfonilureia. Hipoglicemia pode ocorrer quando pioglitazona é administrada com sulfonilureia ou insulina. **Reações adversas:** edema, aumento de peso corporal, redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito, aumento da creatina quinase (creatinafosquinase), insuficiência cardíaca, disfunção hepatocelular, edema macular, fraturas ósseas em mulheres, infecção do trato respiratório superior, sinusite, insônia, distúrbios visuais, câncer de bexiga, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. **Posologia e modo de usar:** Um comprimido (25mg + 15mg ou 25mg + 30mg) uma vez ao dia. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário por causa da alogliptina. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. MS – 1.0639.0274. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. NP_1115_0716_VPS.**

Contraindicação: insuficiência cardíaca Classes I a IV de (NYHA). **Interação medicamentosa:** Hipoglicemia pode ocorrer quando administrado com sulfonilureia ou insulina.

NESINA® - alogliptina. Indicações: adjuvante à dieta e à prática de exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em vários cenários clínicos. **Contraindicações:** indivíduos que apresentem histórico de hipersensibilidade à alogliptina ou aos demais componentes da fórmula. **Advertências e Precauções:** NESINA® não deve ser utilizado para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento da cetoadidose diabética. Existem relatos pós-comercialização de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, NESINA deve ser descontinuado. Cautela ao associar NESINA® com agentes que sabidamente causam hipoglicemia como insulina e sulfonilureias. Dose menor de insulina ou sulfonilureia pode ser necessária. Categoria "B" de risco para a gravidez. NESINA® não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal. **Reações Adversas:** Monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Pós-comercialização – Frequência desconhecida: hipersensibilidade, pancreatite aguda, disfunção hepática (incluindo insuficiência), doenças esfoliativas de pele, incluindo Síndrome de Stevens-Angioedema, urticária. **Posologia e modo de usar:** 25 mg uma vez ao dia. NESINA® pode ser administrado com ou sem alimentos. Em pacientes com insuficiência renal moderada e grave ajuste de dose é necessário. MS – 1.0639.0266. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO. NS_0414_0115_VPS**

Contraindicação: NESINA não deve ser usado por indivíduos que apresentem histórico de alergia (hipersensibilidade) à NESINA ou aos demais componentes da fórmula. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal.

NESINA® MET® - Alogliptina + cloridrato de metformina. Indicações: adjuvante à dieta e à prática de exercício, para melhorar o controle glicêmico em pacientes adultos, a partir dos 18 anos, com diabetes mellitus tipo 2; que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina isolada; em combinação com a pioglitazona, em pacientes que não conseguem o controle adequado com a dose máxima tolerada de metformina e pioglitazona; em combinação com a insulina, quando a insulina numa dose estável e a metformina isolada não assegurarem o controle glicêmico. **Contraindicações:** hipersensibilidade à alogliptina, ou outro inibidor de DPP4, à metformina ou aos demais componentes da fórmula; cetoadidose diabética, pré-coma diabético; comprometimento renal moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina < 60 ml/min); doenças agudas ou crônicas com potencial para alterar a função renal ou causar hipóxia tecidual; comprometimento hepático; intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo; **Advertências e Precauções:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Caso suspeite de acidose metabólica, a administração de NESINA® MET® deve ser suspensa e o paciente deve ser imediatamente hospitalizado. NESINA® MET® não é recomendada em pacientes com comprometimento renal moderado e grave e doença renal em fase terminal (depuração da creatinina < 60 ml/min). Alogliptina não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático grave (> 9 na escala de Child-Pugh), portanto, a sua utilização não é recomendada nestes pacientes. Como NESINA® MET® contém metformina, o tratamento deve ser suspenso 48 horas antes de uma cirurgia eletiva com anestesia geral, raqui-anestesia ou epidural ou realização de exames contrastados. Devido ao risco acrescido de hipoglicemia em associação com a pioglitazona ou insulina, pode ser considerada uma dose mais baixa de pioglitazona ou insulina quando em associação com NESINA® MET®. Se houver suspeita de pancreatite, deve-se interromper o tratamento. NESINA® MET® é Categoria "B" de risco para a gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Recomenda-se cautela ao se administrar NESINA® MET® a lactantes. **Interações medicamentosas:** Não foram observadas interações medicamentosas com substratos ou inibidores da CYP testados ou com medicamentos excretados pela via renal para alogliptina. A acidose lática pode ocorrer quando administrado metformina com agentes de contraste iodado ou álcool. A metformina pode diminuir as concentrações de vitamina B12. **Reações Adversas:** Monoterapia com alogliptina nos ensaios clínicos pivotais combinados e controlados de fase 3 - Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): infecções no trato respiratório, nasofaringite, cefaleia, dor abdominal, doença de refluxo gastroesofágico, prurido, erupção cutânea. Sintomas gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e se resolvem espontaneamente na maioria dos casos. Foram relatados casos isolados de hepatite ou anormalidade dos testes de função hepática que se resolvem com a descontinuação da metformina. **Posologia e modo de usar:** duas vezes ao dia com uma refeição. A dose pode ser ajustada com base na eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 25 mg de alogliptina e 2000 mg de cloridrato de metformina. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. MS – 1.0639.0272. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO. NM_0614_1115_VPS**

Contraindicação: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição. **Interações medicamentosas:** pode ocorrer perda do controle glicêmico quando administrado com diuréticos, corticosteróides ou simpaticomiméticos.

Maio/2018
BR/ALO/1804/0017

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com.br

Takeda Pharma Ltda. Rua do Estilo Barroco, 721- 04709-011 - São Paulo - SP
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com nosso Departamento de Assuntos científicos
através do e-mail: documentacao.cientifica@takeda.com ou por meio de nossos representantes.





73º CONGRESSO
BRASILEIRO DE
CARDIOLOGIA

CENTRO INTERNACIONAL DE CONVENÇÕES DO BRASIL - CICB

AGENDE ESTA DATA **14 A 16 SET 2018**

ATUALIZAÇÕES E INOVAÇÕES
VOLTADAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA

O MELHOR DE 2018
EM UM ÚNICO
CONGRESSO

CARDIO2018.COM.BR



Agora você já pode acessar todas as **Publicações da SBC** em um só aplicativo

**BAIXE
GRÁTIS**

Arquivos Brasileiros de
Cardiologia

International Journal of
Cardiovascular Sciences

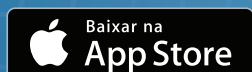
Jornal SBC

Diretrizes da SBC

Pocket Book

ABC Imagem
Cardiovascular

Outras Publicações





ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Sumário - Contents

Editorial

A SBC e a Hipertensão Arterial: É Hora de Ação

The Brazilian Society of Cardiology and Hypertension: It's Time for Action

Paulo César B. Veiga Jardim

.....página 343

Artigo Original - Original Article

Relação da Adiponectina com as Características da Placa Aterosclerótica ao Ultrassom Intravascular com Radiofrequência e Desfechos Cardiovasculares

Adiponectin in Relation to Coronary Plaque Characteristics on Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Cardiovascular Outcome

Bárbara Campos Abreu Marino, Nermina Buljubasic, Martijn Akkerhuis, Jin M. Cheng, Hector M. Garcia-Garcia, Evelyn Regar, Robert-Jan van Geuns, Patrick W. Serruys, Eric Boersma, Isabella Kardys

.....página 345

Minieditorial - Short Editorial

Relação da Adiponectina com as Características da Placa Aterosclerótica ao Ultrassom Intravascular com Radiofrequência e Desfechos Cardiovasculares

Adiponectin in Relation to Coronary Plaque Characteristics on Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Cardiovascular Outcome

José Mariani Junior

.....página 354

Artigo Original - Original Article

Dislipidemia Secundária em Crianças Obesas – Há Evidências para Tratamento Farmacológico?

Secondary Dyslipidemia In Obese Children – Is There Evidence For Pharmacological Treatment?

Graciane Radaelli, Grasiela Sausen, Claudia Ciceri Cesa, Vera Lucia Portal, Lucia Campos Pellanda

.....página 356

Minieditorial - Short Editorial

Dislipidemia Secundária em Crianças Obesas – Há Evidências para Tratamento Farmacológico?

Secondary Dyslipidemia In Obese Children – Is There Evidence For Pharmacological Treatment?

Ana Cristina Sayuri Tanaka

.....página 362

Artigo Original - Original Article

Apneia Obstrutiva do Sono é Comum e está Associada à Remodelação Cardíaca em Pacientes com Doença de Chagas

Obstructive Sleep Apnea is Common and Associated with Heart Remodeling in Patients with Chagas Disease

Carolina de Araújo Medeiros, Isaac Vieira Secundo, Carlos Antônio da Mota Silveira, José Maria del Castillo, Afonso Luiz Tavares de Albuquerque, Sílvia Marinho Martins, Wilson de Oliveira Júnior, Geraldo Lorenzi-Filho, Luciano F. Drager, Rodrigo Pinto Pedrosa

.....página 364

Minieditorial - Short Editorial

Apneia Obstrutiva do Sono: Um Marcador de Remodelamento Cardíaco em Pacientes com Doença de Chagas Crônica

Obstructive Sleep Apnea: A Marker of Cardiac Remodeling in Patients with Chronic Chagas Disease

Reinaldo B. Bestetti

.....página 373

Artigo Original - Original Article

Melhora da Função Ventricular Direita após Programa de Reabilitação Pulmonar em Pacientes com DPOC Avaliada por Ecocardiografia *Speckle Tracking*

Right Ventricular Functional Improvement after Pulmonary Rehabilitation Program in Patients with COPD Determined by Speckle Tracking Echocardiography

Batur Gonenc Kanar, Ipek Ozmen, Elif Ozari Yildirim, Murat Ozturk, Murat Sunbul

.....página 375

Minieditorial - Short Editorial

Avaliação Ventricular Direita com Ecocardiografia *Speckle Tracking* na DPOC após Programa de Reabilitação Pulmonar

Right Ventricular Evaluation with Speckle Tracking Echocardiography in COPD after a Pulmonary Rehabilitation Program

Djair Brindeiro Filho

.....página 382

Artigo Original - Original Article

Análise da Deformação Atrial Direita na Amiloidose Cardíaca - Resultados de Ecocardiografia Tridimensional de *Speckle-Tracking* do Estudo MAGYAR-Path

Right Atrial Deformation Analysis in Cardiac Amyloidosis – Results from the Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study

Attila Nemes, Dóra Földeák, Péter Domsik, Anita Kalapos, Árpád Kormányos, Zita Borbényi, Tamás Forster

.....página 384

Minieditorial - Short Editorial

***Speckle Tracking* Ecocardiografia Tridimensional na Amiloidose: Uma Nova Avaliação para uma Doença Rara**

Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Amyloidosis: A New Assessment Method for a Rare Disease

Brivaldo Markman Filho

.....página 392

Artigo Original - Original Article

Avaliação da Intensidade de Sangramento de Procedimentos Odontológicos em Pacientes Anticoagulados com Varfarina ou Dabigatrana

Evaluation of the Bleeding Intensity of Patients Anticoagulated with Warfarin or Dabigatran Undergoing Dental Procedures

Marcus Vinicius Santos Andrade, Luciana Azevedo Prata Andrade, Alan Freitas Bispo, Luana de Alencar Freitas, Milena Quadros Sampaio Andrade, Gilson Soares Feitosa, Gilson Soares Feitosa-Filho

.....página 394

Artigo Original - Original Article

Ciclos de Jejum/Realimentação Previnem Disfunção Miocárdica e Danos Morfológicos em Ratos Espontaneamente Hipertensos

Fasting/Refeeding Cycles Prevent Myocardial Dysfunction and Morphology Damage in the Spontaneously Hypertensive Rats

Matheus Fécchio Pinotti, Amanda Martins Matias, Mário Mateus Sugizaki, André Ferreira do Nascimento, Maeli Dal Pai, Ana Paula Lima Leopoldo, Antônio Carlos Cicogna, André Soares Leopoldo

.....página 400

Artigo Original - Original Article

Raiva e Doença Arterial Coronariana em Mulheres Submetidas a Angiografia Coronariana: Acompanhamento de 48 Meses

Anger and Coronary Artery Disease in Women Submitted to Coronary Angiography: A 48-Month Follow-Up

Karine Elisa Schwarzer Schmidt, Alexandre Schaan de Quadros, Mauro Regis Moura, Carlos Antonio Mascia Gottschall, Márcia Moura Schmidt

.....página 410

Minieditorial - Short Editorial

Raiva e Doença Cardiovascular: Uma Relação tão Antiga quanto Complicada

Anger and Cardiovascular Disease: An Old and Complicated Relationship

Carlos Eduardo Lucena Montenegro e Sergio Tavares Montenegro

.....página 417

Comunicação Breve - Brief Communication

Infartos Cerebrais Silenciosos com Fração de Ejeção Reduzida, Intermediária e Preservada em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Silent Cerebral Infarctions with Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction in Patients with Heart Failure

Márcia Maria Carneiro Oliveira, Elieusa e Silva Sampaio, Jun Ramos Kawaoka, Maria Amélia Bulhões Hatem, Edmundo José Nassri Câmara, André Maurício Souza Fernandes, Jamary Oliveira Júnior, Roque Aras

.....página 419

Ponto de Vista - Viewpoint

Por um Modelo de Governança de Autocitação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

For a Model of Self-Citation Governance in Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Marcos Antonio Almeida-Santos, Deyse Mirelle Souza Santos, Beatriz Santana Prado, José Augusto Barreto-Filho

.....página 423

Correlação Clínico-radiográfica - *Clinicoradiological Correlation*

Caso 5/2018 - Estenose Pulmonar Valvar (EPV) Acentuada, Aliviada por Duplo Cateter-Balão, em Mulher com 68 Anos de Idade

Case 5/2018 - Severe Pulmonary Valve Stenosis (PVS), Relieved by a Double-balloon Catheter, in a 68-year-old Woman

Edmar Atik, Alessandra Costa Barreto, Maria Angélica Binotto, Luiz Junya Kajita

.....página 427

Relato de Caso - *Case Report*

Rutura Parcial de Músculo Papilar após Infarto do Miocárdio e Trombose Obstrutiva Severa Precoce de Bioprótese valvar: Uma Combinação Invulgar

Partial Papillary Muscle Rupture after Myocardial Infarction and Early Severe Obstructive Bioprosthetic Valve Thrombosis: an Unusual Combination

Inês Silveira, Marta Oliveira, Catarina Gomes, Sofia Cabral, André Luz, Severo Torres

.....página 430

Imagem - *Image*

Perfuração Ventricular Direita e Transseção Completa da Artéria Mamária

Right Ventricular Wound And Complete Mammary Artery Transection

Gregorio Laguna, Miriam Blanco, Cristina García-Rico, Yolanda Carrascal

.....página 434

Diretriz

Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca

.....página 436



ABC Cardiol

Journal of Brazilian Society of Cardiology

REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - Publicada desde 1948

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Editor-Chefe

Carlos Eduardo Rochitte

Coeditor Internacional

João Lima

Editores Associados

Cardiologia Clínica

Gláucia Maria Moraes
de Oliveira

Cardiologia Cirúrgica

Tirone David

Cardiologia Intervencionista

Pedro A. Lemos

Cardiologia Pediátrica/

Congênitas

Ieda Biscegli Jatene

Arritmias/Marca-passo

Mauricio Scanavacca

Métodos Diagnósticos Não-Invasivos

João Luiz Cavalcante

Pesquisa Básica ou Experimental

Marina Politi Okoshi

Epidemiologia/Estatística

Marcio Sommer Bittencourt

Hipertensão Arterial

Paulo Cesar B. V. Jardim

Ergometria, Exercício e Reabilitação Cardíaca

Ricardo Stein

Primeiro Editor (1948-1953)

† Jairo Ramos

Conselho Editorial

Brasil

Aguinaldo Figueiredo de Freitas Junior – Universidade Federal de Goiás (UFG),
Goiânia GO – Brasil

Alfredo José Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
(FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Aloir Queiroz de Araújo Sobrinho – Instituto de Cardiologia do Espírito Santo,
Vitória, ES – Brasil

Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa – Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Ana Clara Tude Rodrigues – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo
(HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

André Labrunie – Hospital do Coração de Londrina (HCL), Londrina, PR – Brasil

Andrei Carvalho Spósito – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP – Brasil

Angelo Amato Vincenzo de Paola – Universidade Federal de São Paulo
(UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Augusto Barbosa Lopes – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp
(INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Antonio Carlos de Camargo Carvalho – Universidade Federal de São Paulo
(UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Antônio Carlos Palandri Chagas – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Antonio Carlos Pereira Barretto – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Antonio Cláudio Lucas da Nóbrega – Universidade Federal Fluminense (UFF),
Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Antonio de Padua Mansur – Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo (FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Ari Timerman (SP) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São
Paulo, SP – Brasil

Armênio Costa Guimarães – Liga Bahiana de Hipertensão e Aterosclerose,
Salvador, BA – Brasil

Ayrton Pires Brandão – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio
de Janeiro, RJ – Brasil

Beatriz Matsubara – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
(UNESP), São Paulo, SP – Brasil

Brivaldo Markman Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE – Brasil

Bruno Caramelli – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Carisi A. Polanczyk – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),
Porto Alegre, RS – Brasil

Carlos Eduardo Rochitte – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Carlos Eduardo Suaide Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Carlos Vicente Serrano Júnior – Instituto do Coração (InCor HCFMUSP), São
Paulo, SP – Brasil

Celso Amodéo – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib
Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

Charles Mady – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Claudio Gil Soares de Araujo – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),
Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Cláudio Tinoco Mesquita – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de
Janeiro, RJ – Brasil

Cleoneice Carvalho C. Mota – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, MG – Brasil

Clerio Francisco de Azevedo Filho – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Dalton Bertolim Précoma – Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/
PR), Curitiba, PR – Brasil

Dário C. Sobral Filho – Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE – Brasil

Décio Mion Junior – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Denilson Campos de Albuquerque – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Djair Brindeiro Filho – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE – Brasil

Domingo M. Brailo – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São
Paulo, SP – Brasil

Edmar Atik – Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP – Brasil

Emílio Hideyuki Moriguchi – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
(UFRGS) Porto Alegre, RS – Brasil

Enio Bufolo – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP –
Brasil

Eulógio E. Martinez Filho – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

Evandro Tinoco Mesquita – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de
Janeiro, RJ – Brasil

Expedito E. Ribeiro da Silva – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo,
SP – Brasil

Fábio Vilas Boas Pinto – Secretaria Estadual da Saúde da Bahia (SESAB),
Salvador, BA – Brasil

Fernando Bacal – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Flávio D. Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Gilson Soares Feitosa – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil

Glaucia Maria M. de Oliveira – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hans Fernando R. Dohmann, AMIL – ASSIST. MEDICA INTERNACIONAL LTDA., Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Humberto Villacorta Junior – Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Ines Lessa – Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA – Brasil

Iran Castro – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Jarbas Jakson Dinkhuysen – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ), São Paulo, SP – Brasil

João Pimenta – Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSP), São Paulo, SP – Brasil

Jorge Ilha Guimarães – Fundação Universitária de Cardiologia (IC FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

José Antonio Franchini Ramires – Instituto do Coração InCor Hc Fmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

José Augusto Soares Barreto Filho – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE – Brasil

José Carlos Nicolau – Instituto do Coração (InCor), São Paulo, SP – Brasil

José Lázaro de Andrade – Hospital Sírio Libanês, São Paulo, SP – Brasil

José Péricles Esteves – Hospital Português, Salvador, BA – Brasil

Leonardo A. M. Zornoff – Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, SP – Brasil

Leopoldo Soares Piegas – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Fundação Adib Jatene (IDPC/FAJ) São Paulo, SP – Brasil

Lucia Campos Pellanda – Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Luís Eduardo Paim Rohde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Luís Cláudio Lemos Correia – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA – Brasil

Luiz A. Machado César – Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC – Brasil

Luiz Alberto Piva e Mattos – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Marcia Melo Barbosa – Hospital Socor, Belo Horizonte, MG – Brasil

Marcus Vinícius Bolívar Malachias – Faculdade Ciências Médicas MG (FCMMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Maria da Consolação V. Moreira – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Mario S. S. de Azeredo Coutinho – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC – Brasil

Maurício Ibrahim Scanavacca – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Max Grinberg – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Michel Batlouni – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), São Paulo, SP – Brasil

Murilo Foppa – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS – Brasil

Nadine O. Clausell – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Orlando Campos Filho – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Otávio Rizzi Coelho – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP – Brasil

Otoni Moreira Gomes – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG – Brasil

Paulo Andrade Lotufo – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo Cesar B. V. Jardim – Universidade Federal de Goiás (UFG), Brasília, DF – Brasil

Paulo J. F. Tucci – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo R. A. Caramori – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS – Brasil

Paulo Roberto B. Évora – Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP – Brasil

Paulo Roberto S. Brofman – Instituto Carlos Chagas (FIOCRUZ/PR), Curitiba, PR – Brasil

Pedro A. Lemos – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Protásio Lemos da Luz – Instituto do Coração do Hcfmusp (INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Reinaldo B. Bestetti – Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP – Brasil

Renato A. K. Kalil – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Ricardo Stein – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS), Porto Alegre, RS – Brasil

Salvador Rassi – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FM/GO), Goiânia, GO – Brasil

Sandra da Silva Mattos – Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE – Brasil

Sandra Fuchs – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS – Brasil

Sergio Timerman – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (INCOR HC FMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Silvio Henrique Barberato – Cardioeco Centro de Diagnóstico Cardiovascular (CARDIOECO), Curitiba, PR – Brasil

Tales de Carvalho – Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC – Brasil

Vera D. Aiello – Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da (FMUSP, INCOR), São Paulo, SP – Brasil

Walter José Gomes – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP – Brasil

Weimar K. S. B. de Souza – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FMUFG), Goiânia, GO – Brasil

William Azem Chalela – Instituto do Coração (INCOR HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Wilson Mathias Junior – Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP – Brasil

Exterior

Adelino F. Leite-Moreira – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Alan Maisel – Long Island University, Nova York – Estados Unidos

Aldo P. Maggioni – ANMCO Research Center, Florença – Itália

Ana Isabel Venâncio Oliveira Galrinho – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Maria Ferreira Neves Abreu – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Ana Teresa Timóteo – Hospital Santa Marta, Lisboa – Portugal

Cândida Fonseca – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa – Portugal

Fausto Pinto – Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

Hugo Grancelli – Instituto de Cardiología del Hospital Español de Buenos Aires – Argentina

James de Lemos – Parkland Memorial Hospital, Texas – Estados Unidos

João A. Lima, Johns – Johns Hopkins Hospital, Baltimore – Estados Unidos

John G. F. Cleland – Imperial College London, Londres – Inglaterra

Jorge Ferreira – Hospital de Santa Cruz, Carnaxide – Portugal

Manuel de Jesus Antunes – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal

Marco Alves da Costa – Centro Hospitalar de Coimbra, Coimbra – Portugal

Maria João Soares Vidigal Teixeira Ferreira – Universidade de Coimbra, Coimbra – Portugal

Maria Pilar Tornos – Hospital Quirónsalud Barcelona, Barcelona – Espanha

Nuno Bettencourt – Universidade do Porto, Porto – Portugal

Pedro Brugada – Universiteit Brussel, Brussels – Bélgica

Peter A. McCullough – Baylor Heart and Vascular Institute, Texas – Estados Unidos

Peter Libby – Brigham and Women's Hospital, Boston – Estados Unidos

Piero Anversa – University of Parma, Parma – Itália

Roberto José Palma dos Reis – Hospital Polido Valente, Lisboa – Portugal

Sociedade Brasileira de Cardiologia

Presidente

Oscar Pereira Dutra

Vice-Presidente

José Wanderley Neto

Diretor Científico

Dalton Bertolim Précoma

Diretor Financeiro

Denilson Campos de Albuquerque

Diretor Administrativo

Wolney de Andrade Martins

Diretor de Relações Governamentais

José Carlos Quinaglia e Silva

Diretor de Tecnologia da Informação

Miguel Antônio Moretti

Diretor de Comunicação

Romeu Sergio Meneghelo

Diretor de Pesquisa

Fernando Bacal

Diretor de Qualidade Assistencial

Evandro Tinoco Mesquita

Diretor de Departamentos Especializados

Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

Diretor de Relação com Estaduais e Regionais

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

Diretor de Promoção de Saúde Cardiovascular – SBC/Funcor

Fernando Augusto Alves da Costa

Editor-Chefe dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Carlos Eduardo Rochitte

Editor-Chefe do International Journal of Cardiovascular Sciences

Claudio Tinoco Mesquita

Presidentes das Soc. Estaduais e Regionais

SBC/AL – Edvaldo Ferreira Xavier Júnior

SBC/AM – João Marcos Bemfica Barbosa Ferreira

SBC/BA – Emerson Costa Porto

SBC/CE – Maria Tereza Sá Leitão Ramos Borges

SBC/DF – Ederaldo Brandão Leite

SBC/ES – Fatima Cristina Monteiro Pedroti

SBC/GO – Gilson Cassem Ramos

SBC/MA – Aldryn Nunes Castro

SBC/MG – Carlos Eduardo de Souza Miranda

SBC/MS – Christiano Henrique Souza Pereira

SBC/MT – Roberto Candia

SBC/NNE – Maria Alayde Mendonca da Silva

SBC/PA – Moacyr Magno Palmeira

SBC/PB – Fátima Elizabeth Fonseca de Oliveira Negri

SBC/PE – Audes Diógenes de Magalhães Feitosa

SBC/PI – Luiza Magna de Sá Cardoso Jung Batista

SBC/PR – João Vicente Vitola

SBC/RN – Sebastião Vieira de Freitas Filho

SBC/SC – Wálmore Pereira de Siqueira Junior

SBC/SE – Sheyla Cristina Tonheiro Ferro da Silva

SBC/TO – Wallace André Pedro da Silva

SOCERGS – Daniel Souto Silveira

SOCERJ – Andréa Araujo Brandão

SOCERON – Fernanda Dettmann

SOCESP – José Francisco Kerr Saraiva

Presidentes dos Departamentos Especializados e Grupos de Estudos

SBC/DA – Maria Cristina de Oliveira Izar

SBC/DCC – João Luiz Fernandes Petriz

SBC/DCC/CP – Andressa Mussi Soares

SBC/DCM – Marildes Luiza de Castro

SBC/DECAGE – Elizabeth da Rosa Duarte

SBC/DEIC – Salvador Rassi

SBC/DERC – Tales de Carvalho

SBC/DFCVR – Antoinette Oliveira Blackman

SBC/DHA – Rui Manuel dos Santos Pova

SBC/DIC – Marcelo Luiz Campos Vieira

SBCCV – Rui Manuel de Sousa S. Antunes de Almeida

SOBRAC – Jose Carlos Moura Jorge

SBHCI – Viviana de Mello Guzzo Lemke

DCC/GAPO – Pedro Silvio Farsky

DERC/GECESP – Antonio Carlos Avanza Jr

DERC/GEEN – Rafael Willain Lopes

DERC/GERCPM – Mauricio Milani

DCC/GECEI – Luiz Bezerra Neto

DCC/GECCO – Roberto Kalil Filho

DEIC/GEICPED – Estela Azeka

DCC/GEMCA – Roberto Esporcatte

DEIC/GEMIC – Fabio Fernandes

DCC/GERTC – Juliano de Lara Fernandes

DEIC/GETAC – Silvia Moreira Ayub Ferreira

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Volume 111, Nº 3, Setembro 2018

Indexação: ISI (Thomson Scientific), Cumulated Index Medicus (NLM),
SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SciELO, PubMed



Av. Marechal Câmara, 160 - 3º andar - Sala 330
20020-907 • Centro • Rio de Janeiro, RJ • Brasil

Tel.: (21) 3478-2700

E-mail: arquivos@cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

SciELO: www.scielo.br

Departamento Comercial

Telefone: (11) 3411-5500

e-mail: comercialsp@cardiol.br

Produção Editorial

SBC – Tecnologia da Informação e

Comunicação

Núcleo Interno de Publicações

Produção Gráfica e Diagramação

SBC – Tecnologia da Informação e
Comunicação

Núcleo Interno de Design

Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião da SBC.

Material de distribuição exclusiva à classe médica. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia não se responsabilizam pelo acesso indevido a seu conteúdo e que contrarie a determinação em atendimento à Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 96/08 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que atualiza o regulamento técnico sobre Propaganda, Publicidade, Promoção e informação de Medicamentos. Segundo o artigo 27 da insígnia, "a propaganda ou publicidade de medicamentos de venda sob prescrição deve ser restrita, única e exclusivamente, aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar tais produtos (...)"

Garantindo o acesso universal, o conteúdo científico do periódico continua disponível para acesso gratuito e integral a todos os interessados no endereço:
www.arquivosonline.com.br



**Filiada à Associação
Médica Brasileira**

APOIO



**Ministério da
Educação**

**Ministério da
Ciência e Tecnologia**



A SBC e a Hipertensão Arterial: É Hora de Ação

The Brazilian Society of Cardiology and Hypertension: It's Time for Action

Paulo César B. Veiga Jardim^{1,2}

Departamento de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás,¹ Goiânia, GO - Brasil

Liga de Hipertensão Universidade Federal de Goiás, Goiânia,² GO - Brasil

O ano é 2018 e o nível de conhecimento científico é inquestionável.

Na medicina em geral, e na cardiologia, em particular, os avanços relativos aos diagnósticos são impressionantes, da mesma maneira que o arsenal terapêutico é extraordinário, seja no tratamento clínico ou cirúrgico, convencional ou alternativo.

Como consequência, a longevidade aumenta e a média de idade, mesmo no nosso combalido Brasil, ultrapassa os 75 anos.¹

Apesar disso, em relação às doenças do aparelho circulatório, o quadro nacional é desanimador. Com uma população idosa, surgem mais doenças degenerativas e maior mortalidade proporcional por esta causa.¹

Dentre as doenças cardiovasculares, a hipertensão arterial e suas consequências (acidente vascular cerebral, doença coronária, insuficiência cardíaca, doença renal e doença vascular periférica) representa, sem sombra de dúvida, o recorde em termos de morbidade e mortalidade.¹

Ao longo de anos, temos assistido e participado de inúmeras iniciativas das sociedades científicas internacionais e nacionais, com a finalidade de estabelecer normas e condutas para os profissionais de saúde em relação aos cuidados com os hipertensos. O ponto de partida foi o Joint National Committee, organizado nos Estados Unidos a partir de 1977 que, por anos, determinou as normas de atuação consideradas mais adequadas para os cuidados com os hipertensos. No mundo todo houve a mobilização das sociedades científicas com a mesma finalidade, sempre buscando o estabelecimento de estratégias mais corretas e efetivas.²⁻⁴

No caso brasileiro, os iniciais Consensos e atuais Diretrizes foram implementados, pela primeira vez, em 1990, com um documento de apenas 16 páginas. Realizado em Campos do Jordão, foi um excelente trabalho das sociedades brasileiras de cardiologia e nefrologia que, inclusive, proporcionou a criação da Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial.⁵

A partir daí, a cada 4 anos, aproximadamente, há uma mobilização articulada das sociedades científicas que lidam

neste campo (cardiologia, nefrologia, clínica médica, geriatria e o conjunto de outras sociedades científicas da área de saúde – nutrição, educação física, enfermagem) e, em um esforço coletivo, são atualizados os documentos, estabelecidos novos rumos e estratégias e, eventualmente, modificadas as orientações para o tratamento.⁶

Como filosofia, havia a intenção de grande divulgação em todos os níveis do sistema de saúde, para que as instruções dali emanadas pudessem tornar-se prática corrente em benefício dos pacientes. Houve alguns avanços, mas mesmo que no plano das intenções, em algum momento, houvesse uma normativa do próprio Ministério da Saúde em adotar os documentos oficiais das sociedades científicas como regras para a atuação geral, a execução prática desta vontade manifesta sempre andou ao sabor do sistema político vigente, dos gestores temporários e da própria situação econômica do país.

Uma grande frustração!

Onde estávamos e onde estamos?

Focando nossa atenção no Brasil, verificamos que, no geral, desde 1990 até os dias atuais, ou seja, num intervalo maior que 25 anos, pouco avançamos.

É fato que o conhecimento da presença da hipertensão pela população aumentou. Saímos de valores menores que 50% de conhecimento para números acima de 75%, e o mérito foi de todos. A divulgação da importância da doença e de sua identificação aconteceu em todos os níveis e, atualmente, poucos desconhecem os riscos causados pela HA. Neste caso, a responsabilidade foi geral e nossas sociedades científicas tiveram participação ativa no processo de divulgação, seja através de seu proselitismo junto aos profissionais de saúde, seja pela sua atuação junto à mídia e, de maneira significativa, em suas ações junto ao poder público.⁶

Se fizermos, porém, um raciocínio simples e objetivo com estes números veremos que, mesmo com este avanço, em cada 100 hipertensos, 25 não sabem de sua situação e, portanto, sequer pensam em procurar tratamento.

O percentual de indivíduos que conhecem seu estado de pressão elevada, e estão em tratamento, cresceu também, porém de maneira menos marcante, quando comparados aos que têm conhecimento da doença.

Este número está em torno de 65%, ou seja, em números absolutos, entre os 75 que sabem ter hipertensão, aproximadamente 50 indivíduos estão sendo tratados. Vemos, até aqui, que no conjunto dos hipertensos existentes, de cada 100, apenas a metade iniciou seu tratamento.⁶

Na sequência, chegamos àqueles em tratamento, que estão com sua pressão controlada. Este número é decepcionante em todo o mundo, mas no Brasil é ainda pior. Se analisarmos os dados epidemiológicos disponíveis, de indivíduos tratados que

Palavras-chave

Hipertensão/fisiopatologia; Hipertensão/mortalidade; Hipertensão/tratamento farmacológico; Doenças Cardiovasculares/prevenção & controle; Indicadores de Morbimortalidade; Guias de Prática Médica como assunto; Anti-Hipertensivos/administração & dosagem; Decisões/políticas.

Correspondência: Paulo César B. Veiga Jardim •

Rua 115-F, 135. CEP 74085-300, Setor Sul, Goiânia, GO – Brasil
E-mail: fvjardim.ufg@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180189

se apresentam com a pressão controlada, temos um percentual de controle que chega, no máximo, a 40%. O significado prático deste número é que, em valores absolutos, apenas 25 indivíduos de cada 100 hipertensos em geral apresentam sua pressão controlada, ou seja, ainda é válida a antiga, e que pensávamos ultrapassada, regra das metades.⁶

Um fracasso estrondoso!

E pensar que avançamos bastante!

A ser perpetuado este estado de coisas, a morbimortalidade pelas doenças cardiovasculares continuará sendo a maior, e poderá ainda aumentar, na medida em que a epidemia do excesso de peso também chegou ao nosso país, com sinais evidentes de ter vindo para ficar.

Ainda centrando a atenção no Brasil, onde erramos? Como podemos melhorar?

Na prática diária, lidamos ainda com dificuldades no conhecimento sobre a presença da HA, mas neste caso, as estratégias de divulgação universal têm funcionado e apenas necessitam ser reforçadas e continuadas.

Com relação ao tratamento, se por um lado temos um arsenal terapêutico bastante satisfatório, por outro ainda temos muitas dificuldades para sua utilização correta.

Existem várias vertentes, igualmente importantes, que devem ser enfrentadas ativamente pelas nossas sociedades científicas. Entre elas podemos citar: a) a formação médica; b) a educação médica continuada; c) o acesso aos serviços de saúde; d) o acesso aos medicamentos fundamentais; e) a adesão ao tratamento.

A SBC tem séria responsabilidade e deve ser mais incisiva, buscando participar ativamente da política para o controle da criação e funcionamento das escolas médicas e, ao mesmo tempo, aumentando ainda mais sua participação na educação médica continuada.

Deve haver uma preocupação com a revisão crítica de nossas Diretrizes. A quem se destinam, qual a extensão de seu conteúdo, como implementá-las e como disseminá-las pelo país.

É triste e faz parte do mundo real vermos pacientes recebendo tratamentos inadequados, seja pelo tipo de fármaco utilizado, seja pelas doses inadequadas, enquanto nossas diretrizes e várias diretrizes internacionais estão tratando de conceitos ultra-avançados que, sequer, são passíveis de serem executados na prática clínica diária.⁶⁻¹⁰

Há que se repensar.

A questão do acesso aos serviços e aos medicamentos fundamentais deve também ser uma questão de honra.

É dever da sociedade organizada e de cada cidadão, individualmente, participar dos mecanismos de pressão para que as políticas públicas na área da saúde sejam, efetiva e continuamente, implementadas. Assim, poderemos ter continuidade em tantos projetos que já promoveram avanços, que foram completamente perdidos pela simples vontade política de dirigentes descompromissados com a sociedade.

Quem sabe seguindo este caminho estaremos, com efeito, contribuindo para uma mudança na história das doenças cardiovasculares em nosso país.

Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [Citado em 2018 mar 10]. Disponível em <https://www.ibge.gov.br/>
2. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 1977;237(3):255-61.
3. World Health Organization (WHO). WHO Expert Committee on Arterial hypertension. Geneva;1978. (Technical Report Series No. 628)
4. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of hypertension J Hypertens. 2003;21:1011–53.
5. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, Arq Bras Cardiol.1996; 56(Supl A):A1-A16.
6. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al., Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3Supl.3):1-83.
7. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Blood Press. 2013;22(4):193-278.
8. Weber MA, Schiffrin EL, White WA, Mann S, Lindholm LH, Venerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Hypertens. 2014;32(1):3-15.
9. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America Task Force of the Latin American Society of Hypertension, J Hypertens. 2017; 35(8):1529-45.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2018 Aug 25. [Epub ahead of print]



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

Relação da Adiponectina com as Características da Placa Aterosclerótica ao Ultrassom Intravascular com Radiofrequência e Desfechos Cardiovasculares

Adiponectin in Relation to Coronary Plaque Characteristics on Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Cardiovascular Outcome

Bárbara Campos Abreu Marino,^{1,2} Nermina Buljubasic,¹ Martijn Akkerhuis,¹ Jin M. Cheng,¹ Hector M. Garcia-Garcia,³ Evelyn Regar,^{1,4} Robert-Jan van Geuns,¹ Patrick W. Serruys,⁵ Eric Boersma,¹ Isabella Kardys¹

Department of Cardiology, Erasmus MC,¹ Roterda - Holanda

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG),² Belo Horizonte, MG - Brasil

Washington Hospital Center,³ Washington DC - EUA

University Hospital of Zurich,⁴ Zurique - Suíça

Imperial College,⁵ Londres - Reino Unido

Resumo

Fundamento: Faltam dados prospectivos sobre as associações de adiponectina com medidas in-vivo de grau, fenótipo e vulnerabilidade da aterosclerose coronariana.

Objetivo: Investigar a associação da adiponectina plasmática com medidas de aterosclerose derivadas de ultrassonografia virtual intravascular (VH-IVUS) e eventos cardíacos adversos importantes (*major adverse cardiac events* – MACE) em pacientes com doença arterial coronariana estabelecida.

Métodos: Em 2008-2011, a VH-IVUS de um segmento coronariano não estenótico não culpado foi realizado em 581 pacientes submetidos à angiografia coronariana para síndrome coronariana aguda (SCA, n = 318) ou angina pectoris estável (APE, n = 263) a partir do estudo de ultrassonografia aterosclerótica-intravascular (ATHEROREMO-IVUS). Sangue foi amostrado antes da angiografia coronária. Foram avaliados a carga de placa coronária, a composição tecidual, as lesões de alto risco, incluindo fibroateroma de capa fina (FCF) derivado de VH-IVUS. Mortalidade por todas as causas, SCA, e revascularização coronária não planejada foram registradas durante um ano de acompanhamento. Todos os testes estatísticos foram bicaudais e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados: Na coorte completa, os níveis de adiponectina não foram associados à carga de placa, nem a vários tipos de tecido virtual histológico. Entre os pacientes com APE, os níveis de adiponectina (mediana[IQ]: 2,9(1,9-3,9) $\mu\text{g/mL}$) foram associados positivamente às lesões FCF derivadas de VH-IVUS, (OR[IC 95%]: 1,78[1,06-3,00], $p = 0,030$), e inversamente associados a lesões com área luminal mínima (ALM) $\leq 4,0 \text{ mm}^2$ (OR[IC 95%]: 0,55[0,32-0,92], $p = 0,025$). Em pacientes com SCA, os níveis de adiponectina (mediana[IQ]: 2,9 [1,8-4,1] $\mu\text{g/mL}$) não foram associados à carga de placa nem a componentes teciduais. A associação positiva de adiponectina ao óbito esteve presente na coorte completa (HR[IC 95%]: 2,52[1,02–6,23], $p = 0,045$) e (limítrofe) em pacientes com APE (HR[IC 95%]: 8,48[0,92–78,0], $p = 0,058$). Entre pacientes com SCA, essa associação perdeu significância estatística após ajuste multivariado (HR[IC 95%]: 1,87[0,67-5,19], $p = 0,23$).

Conclusão: Na coorte completa, os níveis de adiponectina foram associados à obito, mas não a medidas de aterosclerose por VH-IVUS. Em pacientes com APE, os níveis de adiponectina foram associados a lesões FCF derivadas de VH-IVUS. Em geral, o papel da adiponectina na vulnerabilidade da placa permanece não confirmado. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):345-353)

Palavras-chave: Adiponectina; Aterosclerose; Placa Aterosclerótica; Ultrassonografia de Intervenção; Doença da Artéria Coronária/complicações.

Correspondência: Isabella Kardys •

P.O. Box 2040. 3000CA, Rotterdam

E-mail: i.kardys@erasmusmc.nl

Artigo recebido em 13/11/2017, revisado em 11/04/2018, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180172

Abstract

Background: Prospective data on the associations of adiponectin with in-vivo measurements of degree, phenotype and vulnerability of coronary atherosclerosis are currently lacking.

Objective: To investigate the association of plasma adiponectin with virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS)-derived measures of atherosclerosis and with major adverse cardiac events (MACE) in patients with established coronary artery disease.

Methods: In 2008-2011, VH-IVUS of a non-culprit non-stenotic coronary segment was performed in 581 patients undergoing coronary angiography for acute coronary syndrome (ACS, $n = 318$) or stable angina pectoris (SAP, $n = 263$) from the atherosclerosis-intravascular ultrasound (ATHEROREMO-IVUS) study. Blood was sampled prior to coronary angiography. Coronary plaque burden, tissue composition, high-risk lesions, including VH-IVUS-derived thin-cap fibroatheroma (TCFA), were assessed. All-cause mortality, ACS, unplanned coronary revascularization were registered during a 1-year-follow-up. All statistical tests were two-tailed and p -values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: In the full cohort, adiponectin levels were not associated with plaque burden, nor with the various VH-tissue types. In SAP patients, adiponectin levels (median[IQR]: $2.9(1.9-3.9)$ $\mu\text{g/mL}$) were positively associated with VH-IVUS derived TCFA lesions, (OR[95%CI]: $1.78[1.06-3.00]$, $p = 0.030$), and inversely associated with lesions with minimal luminal area (MLA) $\leq 4.0 \text{ mm}^2$ (OR[95%CI]: $0.55[0.32-0.92]$, $p = 0.025$). In ACS patients, adiponectin levels (median[IQR]: $2.9[1.8-4.1]$ $\mu\text{g/mL}$) were not associated with plaque burden, nor with tissue components. Positive association of adiponectin with death was present in the full cohort (HR[95%CI]: $2.52[1.02-6.23]$, $p = 0.045$) and (borderline) in SAP patients (HR[95%CI]: $8.48[0.92-78.0]$, $p = 0.058$). In ACS patients, this association lost statistical significance after multivariable adjustment (HR[95%CI]: $1.87[0.67-5.19]$, $p = 0.23$).

Conclusion: In the full cohort, adiponectin levels were associated with death but not with VH-IVUS atherosclerosis measures. In SAP patients, adiponectin levels were associated with VH-IVUS-derived TCFA lesions. Altogether, substantial role for adiponectin in plaque vulnerability remains unconfirmed. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):345-353)

Keywords: Adiponectin; Atherosclerosis; Plaque, Atherosclerotic; Ultrasonography, Interventional; Coronary Artery Disease / complications.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A ruptura da placa aterosclerótica tem sido descrita como o principal mecanismo pelo qual a aterosclerose coronariana levemente estenótica pode levar à trombose coronariana aguda e ao infarto do miocárdio.¹ As placas de alto risco vulneráveis a essa ruptura demonstram características morfológicas distintas.² Elas podem ser diferenciadas das lesões responsáveis por doença arterial coronariana (DAC) estável devido aos seus grandes núcleos necróticos, suas capas fibrosas finas inflamadas e seu remodelamento positivo.² Uma vez que a vulnerabilidade da placa está relacionada à inflamação, à neovascularização e à formação do núcleo necrótico, os mediadores circulantes desses processos podem auxiliar na detecção de pacientes de alto risco e, portanto, merecem ser investigados.³ Um importante mediador inflamatório de DAC é a adiponectina. A adiponectina é uma proteína produzida principalmente no tecido adiposo branco, envolvida em vários processos antioxidantes, anti-inflamatórios e antiateroscleróticos.⁴⁻⁶ Diversos estudos demonstraram associações entre a adiponectina e eventos adversos coronarianos.⁷⁻¹⁰ No entanto, atualmente observa-se falta de dados prospectivos sobre as associações de adiponectina a medidas *in vivo* de grau, fenótipo e vulnerabilidade da aterosclerose coronariana. Para melhor elucidar a fisiopatologia da adiponectina em pacientes com DAC estabelecida, investigou-se a relação entre a adiponectina e as medidas de grau e composição de aterosclerose coronária derivadas de ultrassonografia virtual intravascular (VH-IVUS), e a eventos cardíacos adversos importantes (MACE), em pacientes submetidos a angiografia coronária.

Métodos

O delineamento do Projeto Colaborativo Europeu sobre Inflamação e Remodelação da Parede Vascular em

Aterosclerose – Ultrassom Intravascular (The European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis – Intravascular Ultrasound – ATHEROREMO-IVUS) foi descrito em detalhes em outros trabalhos.^{11,12} Em resumo, foram incluídos 581 pacientes submetidos a angiografia coronária ou intervenção coronária percutânea (ICP) por síndrome coronariana aguda (SCA, $n = 318$) ou angina pectoris estável (APE, $n = 263$) entre 2008 e 2011 no Centro Médico da Erasmus University (Erasmus University Medical Center – Erasmus MC), Rotterdam, Holanda. O estudo ATHEROREMO-IVUS foi aprovado pelo comitê de ética médica do Erasmus MC. O estudo foi conduzido de acordo com os critérios descritos na declaração de Helsinque. Foi obtido o Consentimento Livre e Esclarecido de todos os pacientes. Este trabalho está registrado em ClinicalTrials.gov, sob número NCT01789411.

As amostras de sangue para medição de biomarcadores foram retiradas da bainha arterial antes da angiografia coronária e estavam disponíveis em 570 pacientes no presente estudo. As amostras de sangue foram armazenadas no laboratório clínico do Erasmus MC a uma temperatura de -80°C em até 2 horas após a coleta do sangue. A proteína C reativa (PCR) foi mensurada em amostras de soro usando um método imunoturbidimétrico de alta sensibilidade (Roche Diagnostics Ltd., Rotkreuz, Suíça) na plataforma de análise modular Roche Cobas 8000. Essas análises foram realizadas no laboratório clínico do Erasmus MC. Amostras congeladas de plasma EDTA foram transportadas sob condições controladas (a uma temperatura de -80°C) até Myriad RBM, Austin, Texas, EUA, onde a adiponectina foi medida pelo método multiplex validado (Custom Human Map, Myriad RBM).

Seguindo a angiografia coronária ou o procedimento ICP padrões, a ultrassonografia intravascular (IVUS) foi feita em um segmento alvo de uma artéria coronária não culpada

Artigo Original

que deveria ter, pelo menos, 40 mm de comprimento e não apresentar estreitamento luminal significativo ($< 50\%$ de estenose), como avaliado pela angiografia *on-line*. A seleção do vaso não culpado foi predefinida no protocolo do estudo. A ordem de preferência para a seleção do vaso não culpado foi: (1) artéria descendente anterior esquerda (DAE); (2) artéria coronária direita (ACD); (3) artéria circunflexa esquerda (CXE). Todos os dados de IVUS foram adquiridos com o sistema de imagens *Volcano s5/s5i Imaging System* (Volcano Corp., San Diego, Califórnia) usando o cateter *Volcano Eagle Eye Gold IVUS* (20 MHz). Um sistema de recuo automático foi usado com uma velocidade de recuo padrão de 0,5 mm por segundo. As imagens IVUS foram analisadas *offline* por um laboratório independente (Cardialysis BV, Rotterdam, Holanda) cego para dados clínicos e biomarcadores. As análises de IVUS em escala de cinza e por radiofrequência, também conhecidas como VH-IVUS, foram realizadas usando os softwares *pcVH 2.1* e *qVH* (Volcano Corp., San Diego, Califórnia). A membrana elástica externa e as bordas luminais foram contornadas para cada quadro (distância mediana entre cortes, 0,40 mm). A extensão e o fenótipo da placa aterosclerótica foram avaliados. O volume de placa foi definido como o volume total da membrana elástica externa ocupada pelo ateroma.¹³ A carga da placa foi definida como área transversal da placa e do meio, dividida por área seccional externa da membrana elástica e é apresentada como uma porcentagem. A composição da placa aterosclerótica foi classificada em quatro tipos diferentes de tecido: fibroso, fibroadiposo, cálcio denso a núcleo necrótico.¹⁴ A lesão coronária foi definida como um segmento com placa de carga superior a 40% em pelo menos três quadros consecutivos. Foram identificados os seguintes tipos de lesões de alto risco para VH-IVUS:

- (1) lesões de fibroateroma de capa fina (FCF): lesões com núcleo necrótico confluyente $> 10\%$ em contato direto com o *lúmen*;^{15,16}
- (2) lesões de FCF com carga de placa de pelo menos 70%;
- (3) lesões com carga de placa de pelo menos 70%;
- (4) lesões com área luminal mínima (ALM) de $\leq 4,0 \text{ mm}^2$.¹¹

O acompanhamento começou na etapa de inclusão e durou 1 ano. O *status* de sobrevivência pós-alta foi obtido dos registros civis municipais e as rehospitalizações foram prospectivamente avaliadas durante o seguimento. Questionários com foco na ocorrência de MACE foram enviados a todos os pacientes vivos. Em seguida, foram obtidas cartas de alta hospitalar e os médicos e instituições foram contatados para a obtenção de informações adicionais sempre que necessário. SCA foi definida como o diagnóstico clínico de infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST), infarto sem elevação do segmento ST ou angina instável, de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology.¹⁷⁻¹⁹ A revascularização coronária não planejada foi definida como ICP repetida não planejada ou enxerto de *bypass* de artéria coronária (*coronary artery bypass grafting* – CABG). O desfecho clínico primário foi o MACE, definido como mortalidade por todas as causas, SCA ou revascularização coronária não planejada. Desfechos secundários incluíram MACE agudo (definido como a combinação de mortalidade por todas as causas ou SCA) e mortalidade por todas as causas. Os desfechos

foram julgados por um comitê de evento clínico cego para dados de biomarcadores e IVUS.

Análise estatística

As distribuições das variáveis contínuas, incluindo os níveis de adiponectina e parâmetros IVUS foram avaliadas quanto à normalidade por exame visual do histograma. As variáveis distribuídas normalmente são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP), enquanto as não distribuídas normalmente são apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). A concentração de adiponectina não foi distribuída normalmente e, portanto, transformada em *ln* para posterior análise. Variáveis categóricas são apresentadas em porcentagens. Analisamos as associações das concentrações de adiponectina com carga de placa, volume de placa, fração de núcleo necrótico, fração de cálcio denso, fração fibro-gordurosa e fração de tecido fibroso na imagem do segmento coronariano por regressão linear, com concentração de adiponectina transformada em *ln* como variável independente. Além disso, examinamos a relação entre concentrações de adiponectina e a presença de lesões de alto risco usando análises de regressão logística, com concentração contínua de adiponectina transformada em *ln* como variável independente. As análises de regressão de risco proporcionais de Cox foram realizadas para avaliar a relação entre a concentração de adiponectina e MACE. As variáveis clínicas idade, sexo, diabetes mellitus, hipertensão e indicação de angiografia coronariana foram consideradas potenciais confundidoras e foram inseridas no modelo completo. Essa covariáveis foram escolhidas *a priori* com base na literatura existente, a levando em conta a quantidade de eventos disponíveis. A PCR também foi inserida no modelo completo, uma vez que é o marcador inflamatório mais amplamente investigado da DAC e tem se mostrado (inversamente) associada aos níveis plasmáticos de adiponectina.¹⁰ Durante a análise da associação de adiponectina aos desfechos secundário, composto por morte e SCA, e apenas morte, apenas foram ajustados a idade e o sexo, devido ao limitado número de desfechos.

Primeiramente, análises estatísticas foram realizadas na coorte completa. Em seguida, incluímos os termos de interação (adiponectina multiplicada pela indicação da angiografia) nos modelos para investigar possível modificação do efeito por indicação. Posteriormente, repetimos as análises separadamente em pacientes com APE e pacientes com SCA. Todos os dados foram analisados com o software SPSS (SPSS 20.0, IBM corp., Armonk, Nova Iorque). Todos os testes estatísticos foram bicaudais e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

A idade média dos pacientes foi $61,5 \pm 11,4$ anos, 75,4% eram homens, 17,4% tinham diabetes mellitus, e a mediana da concentração de adiponectina foi 2,8 (1,9-4,0) $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 1). A angiografia coronariana ou ICP foi realizada para SCA em 309 (54,2%) pacientes e para APE nos pacientes restantes 261 (45,8%). A mediana da concentração de adiponectina foi 2,9 (1,8-4,1) $\mu\text{g/mL}$ em pacientes com SCA

Tabela 1 – Características base

	Total (n = 570)	Pacientes SCA (n = 309)	Pacientes APE (n = 261)
Características do paciente			
Idade, anos (média±DP)	61,5 ± 11,4	59,7 ± 11,9	63,6 ± 10,3
Homens, n (%)	430 (75,4)	227 (73,5)	203 (77,8)
Diabetes Mellitus, n (%)	99 (17,4)	40 (12,9)	59 (22,6)
Hipertensão, n (%)	295 (51,8)	134 (43,4)	161 (61,7)
Hipercolesterolemia, n (%)	317 (55,6)	137 (44,3)	180 (69,0)
Fumante, n (%)	164 (28,8)	115 (37,2)	49 (18,8)
Histórico familiar positivo, n (%)	293 (51,5)	140 (45,3)	153 (58,6)
IM anterior, n (%)	184 (32,3)	80 (25,9)	104 (58,6)
ICP anterior, n (%)	185 (32,5)	57 (18,4)	128 (49,0)
CABG anterior, n (%)	18 (3,2)	7 (2,3)	11 (4,2)
AVE anterior, n (%)	23 (4,0)	10 (3,2)	13 (5,0)
Doença arterial periférica, n (%)	36 (6,3)	12 (3,9)	24 (9,2)
Histórico de insuficiência renal (%)	32 (5,6)	13 (4,2)	19 (7,3)
Histórico de insuficiência cardíaca, n (%)	19 (3,3)	6 (1,9)	13 (5,0)
Características processuais			
<i>Indicação para angiografia coronariana</i>			
Síndrome coronariana aguda, n (%)	309 (54,2)	309 (100)	0 (0)
Infarto do miocárdio, n (%)	159 (27,9)	159 (51,5)	0 (0)
Angina pectoris instável, n (%)	150 (26,3)	150 (48,5)	0 (0)
Angina pectoris estável, n (%)	261 (45,8)	0 (0)	261 (100)
<i>Doença arterial coronariana</i>			
Sem estenose significativa, n (%)	42 (7,4)	18 (5,8)	24 (9,2)
Doença de vaso 1, n (%)	301 (52,8)	168 (54,4)	133 (51,0)
Doença de vaso 2, n (%)	166 (29,1)	88 (28,5)	78 (29,9)
Doença de vaso 3, n (%)	61 (10,7)	35 (11,3)	26 (10,0)
ICP realizada, n (%)	501 (87,9)	287 (92,9)	214 (82,0)
Características de IVUS			
Comprimento do segmento (mm), mediana [IIQ]	44,1 (33,7-55,4)	43,9 [32,9-54,1]	44,8 [34,2-57,2]
Carga de placa (%), mediana [IIQ]	39,2 (30,0-46,4)	37,2 [28,0-45,5]	40,2 [31,8-47,8]
Presença de lesão com ALM ≤ 4,0mm ²	176 (30,9)	88 (28,7)	88 (33,7)
Presença de VH-FCF, n (%)	239 (41,9)	140 (45,5)	99 (37,9)
Presença de VH-FCF com CP ≥ 70%, n (%)	69 (12,1)	32 (10,4)	37 (14,2)
Concentrações séricas de biomarcadores			
Proteína C reativa (mg/L), mediana [IIQ]	2,1 [0,8-5,3]	2,8 [1,1-7,0]	1,5[0,6-3,1]
Adiponectina (µg/mL) mediana [IIQ]	2,8 [1,9-4,0]	2,9 [1,8-4,1]	2,9 [1,9-3,9]

SCA: síndrome coronariana aguda; APE: angina pectoris estável; DP: desvio padrão; IM: infarto do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CABG: enxerto de bypass de artéria coronariana; AVE: acidente vascular encefálico; IVUS: ultrassonografia intravascular; IIQ: intervalo interquartil; ALM: área luminal mínima; VH-FCF: histologia virtual de fibroateroma de capa fina; CP: carga de placa.

e 2,9 (1,9-3,9) µg/mL em pacientes com APE. Um total de 239 (41,9%) pacientes tiveram pelo menos 1 FCF derivado de VH-IVUS, incluindo 69 (12,1%) pacientes com pelo menos 1 FCF derivado de VH-IVUS com carga de placa ≥ 70%.

Na coorte completa, os níveis de adiponectina não foram associados à composição ou carga de aterosclerose na análise

multivariada (Tabelas 2 e 3). Os níveis de adiponectina não foram associados a MACE após ajustes para idade, sexo e indicação para angiografia (Tabela 4). Após novo ajuste multivariado, as estimativas de efeito permaneceram não significativas (dados indisponíveis). Os níveis de adiponectina tendem a estar univariavelmente associados a MACE agudo, (mediana

Artigo Original

Tabela 2 – Associação de níveis plasmáticos de adiponectina com características de ultrassonografia intravascular de segmento na coorte total do estudo, síndrome coronariana aguda e pacientes com angina estável

Características de IVUS		Modelo não ajustado	p	Modelo multivariado *	p
		Beta ‡ (IC 95%)		Beta ‡ (IC 95%)	
Todos os pacientes (n = 570)	Placa de segmento	-0,40 (-2,04 – 1,23)	0,62	-0,95 (-2,74 – 0,85)	0,30
	Fração de cálcio densa %	1,35 (0,27 – 2,44)	0,001	0,36 (-0,86 – 1,58)	0,56
	Fração do núcleo necrótico %	0,43 (-0,71 – 1,58)	0,46	0,39 (-0,92 – 1,70)	0,56
	Fração de tecido fibroadiposo %	-0,62 (-1,51 – 0,27)	0,17	-0,46 (-1,46 – 0,55)	0,37
	Fração de tecido fibroso %	-1,17 (-2,81 – 0,48)	0,17	-0,29 (-2,16 – 1,58)	0,76
Pacientes com SCA (n = 309)	Segmento de carga de placa	0,03 (-2,27 – 2,33)	0,98	-0,89 (-3,42 – 1,63)	0,49
	Fração de cálcio densa %	2,53 (0,92 – 3,78)	0,001	1,10 (-0,50 – 2,70)	0,18
	Fração de núcleo necrótico %	0,56 (-1,12 – 2,24)	0,51	0,23 (-1,69 – 2,16)	0,81
	Fração de tecido fibroadiposo %	-1,47 (-2,78 – -0,15)	0,029	-0,99 (-2,49 – 0,50)	0,19
	Fração de tecido fibroso %	-1,45 (-3,78 – 0,89)	0,22	-0,35 (-3,00 – 2,30)	0,80
Pacientes com APE (n = 261)	Segmento de carga de placa	-0,71 (-3,00 – 1,58)	0,54	-0,87 (-3,46 – 1,73)	0,51
	Fração de cálcio densa %	0,39 (-1,25 – 2,01)	0,64	-0,41 (-2,28 – 1,47)	0,67
	Fração do núcleo necrótico %	0,24 (-1,29 – 1,77)	0,76	0,57 (-1,20 – 2,35)	0,52
	Fração de tecido fibroadiposo %	0,38 (-0,80 – 1,57)	0,52	0,01 (-1,32 – 1,34)	0,99
	Fração de tecido fibroso %	-1,01 (-3,31 – 1,30)	0,39	-0,17 (-2,82 – 2,48)	0,90

*Ajustado para idade, sexo, diabetes, hipertensão, proteína C reativa (PCR). Adicionalmente ajustado para indicação de angiografia coronária na coorte total.

‡Transformado logaritmicamente. ‡ Beta por aumento unitário na concentração de adiponectina transformada em ln. IVUS: ultrassonografia intravascular; IC: intervalo de confiança de 95%; SCA: síndrome coronariana aguda; APE: angina pectoris estável; PCR: proteína C reativa.

Tabela 3 – Associação de adiponectina com presença de lesões de alto risco derivadas de ultrassonografia intravascular de histologia virtual na coorte total, síndrome coronariana aguda e pacientes com angina estável

		Modelo não ajustado	p	Modelo multivariado *	p
		OR† (IC 95%)		OR† (IC 95%)	
Coorte total (n = 570)	FCF	1,11 (0,84 – 1,49)	0,44	1,23 (0,88 – 1,71)	0,23
	FCF CP ≥ 70%	0,88 (0,57 – 1,37)	0,55	0,81 (0,50 – 1,33)	0,42
	Lesões com ALM ≤ 4,0 mm ²	0,84 (0,62 – 1,14)	0,25	0,70 (0,49 – 1,00)	0,052
	Lesão com CP ≥ 70%	1,02 (0,72 – 1,44)	0,93	0,93 (0,63 – 1,39)	0,73
	FCF	0,85 (0,58 – 1,26)	0,42	0,90 (0,58 – 1,42)	0,66
Pacientes com SCA (n = 309)	FCF CP ≥ 70%	0,90 (0,57 – 1,42)	0,66	0,77 (0,37 – 1,58)	0,48
	Lesão com ALM ≤ 4,0 mm ²	1,13 (0,74 – 1,74)	0,57	0,87 (0,53 – 1,44)	0,59
	Lesão com CP ≥ 70%	1,25 (0,76 – 2,07)	0,38	1,08 (0,60 – 1,94)	0,80
	FCF	1,54 (0,99 – 2,38)	0,057	1,78 (1,06 – 3,00)	0,030
Pacientes com APE (n = 261)	TCFA PB ≥ 70%	0,86 (0,48 – 1,52)	0,60	0,87 (0,45 – 0,69)	0,068
	Lesion with MLA ≤ 4,0 mm ²	0,62 (0,40 – 0,97)	0,035	0,55 (0,32 – 0,93)	0,025
	Lesion with PB ≥ 70%	0,86 (0,54 – 1,39)	0,54	0,85 (0,49 – 1,47)	0,56

*Ajustado para idade, sexo, diabetes, hipertensão, proteína C reativa (PCR). Adicionalmente ajustada para indicação de angiografia coronária na coorte total.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança de 95%; FCF: fibroateroma de capa fina; CP: carga de placa; ALM: área luminal mínima; SCA: síndrome coronariana aguda; APE: angina pectoris estável. †Odds ratio por unidade de aumento na concentração de biomarcadores transformados em ln.

Tabela 4 – Associação de adiponectina com eventos cardíacos adversos importantes, desfechos secundários e óbito

		Univariável	p	Ajustado para idade e sexo†	p
		RR* (IC 95%)		RR* (IC 95%)	
Total (n = 570)	MACE (n = 56)	1,28 (0,81 – 2,02)	0,29	1,19 (0,71 – 1,99)	0,52
	MACE Agudo (n = 32)	1,77 (0,96 – 3,23)	0,069	1,36 (0,68 – 2,72)	0,38
	Óbito (n = 19)	3,36 (1,49 – 7,59)	0,004	2,52 (1,02 – 6,23)	0,045
ACS (n = 309)	MACE (n = 26)	1,29 (0,66 – 2,50)	0,46	1,02 (0,48 – 2,19)	0,95
	MACE agudo (n = 20)	1,75 (0,81 – 3,72)	0,14	1,40 (0,59 – 3,29)	0,44
	Óbito (n = 14)	2,44 (0,98 – 6,06)	0,055	1,87 (0,67 – 5,19)	0,23
SAP (n = 261)	MACE (n = 30)	1,30 (0,69 – 2,46)	0,42	1,43 (0,69 – 2,98)	0,34
	MACE agudo (n = 12)	1,75 (0,61 – 4,94)	0,29	1,33 (0,41 – 4,28)	0,64
	Óbito (n = 5)	8,15 (1,49 – 44,68)	0,016	8,48 (0,92 – 78,03)	0,058

RR: razão de risco; IC: intervalo de confiança de 95%; MACE: eventos cardíacos adversos importantes; SCA: síndrome coronariana aguda; APE: angina pectoris estável; MACE agudo: composto de óbito ou síndrome coronariana aguda (desfechos secundários). †Adicionalmente ajustado para indicação de angiografia coronariana na coorte total. * Razão de risco por aumento de unidade na concentração de biomarcadores transformados em ln

[IIQ] 1,16[0,82-1,62] $\mu\text{g/mL}$, vs. 1,02[0,64-1,38] $\mu\text{g/mL}$; RR [IC 95%]: 1,77[0,96–3,23], $p = 0,069$), mas essa tendência desapareceu após novo ajuste. Os níveis de adiponectina foram independentemente associados à ocorrência de morte (mediana[IIQ]1,48(1,03-1,79) $\mu\text{g/mL}$ vs. 1,02(0,64-1,36) $\mu\text{g/mL}$, RR[IC 95%]: 2,52[1,02–6,23], $p = 0,045$).

Sinais de interações entre adiponectina e indicação para angiografia estavam presentes para associações entre FCF (p por interação 0,050 (univariável) e 0,029 (multivariável)), com lesões com $\text{ALM} \leq 4,0$ (p por interação 0,058 (univariável) e 0,10 (multivariável)), e com fração de tecido fibrogorduroso (p por interação 0,042 (univariável) e 0,082 (multivariável)). Os demais termos de interação não foram significativos (dados indisponíveis).

Em pacientes com APE, os níveis de adiponectina foram associados à presença de lesões de FCF derivadas de VH-IVUS (mediana[IIQ] 1,16[0,72-1,48] $\mu\text{g/mL}$ vs. 0,95[0,62-1,30] $\mu\text{g/mL}$; OR [IC 95%] por aumento de 1 unidade na adiponectina transformada em ln: 1,78[1,06-3,00], $p = 0,030$) (Tabela 3). Além disso, os níveis de adiponectina foram inversamente associados à presença de lesões com $\text{ALM} \leq 4,0 \text{ mm}^2$ (mediana [IIQ] 0,95[0,49-1,30] $\mu\text{g/mL}$ vs. 1,06[0,69-1,41] $\mu\text{g/mL}$; OR [IC 95%]: 0,55[0,32-0,93], $p = 0,025$) (Tabela 3). Finalmente, os níveis de adiponectina foram associados à morte (mediana[IIQ] 1,62[1,32-1,84] $\mu\text{g/mL}$ vs. 1,02[0,64-1,36] $\mu\text{g/mL}$; RR [IC 95%]: 8,15[1,49-44,68]). Após ajuste por idade e sexo, o RR manteve-se semelhante quanto à magnitude, embora a significância estatística tenha sido perdida (RR [IC 95%]: 8,48[0,92 – 78,03], $p = 0,058$).

Não houve associação entre a adiponectina e a composição ou carga de aterosclerose em pacientes com SCA. Embora nenhuma associação com MACE ou MACE agudo tenha sido observada, havia uma tendência a uma associação univariável com a morte (mediana[IIQ] 1,39[0,90-1,86] $\mu\text{g/mL}$ vs. 1,01[0,60-1,38] $\mu\text{g/mL}$; RR [IC 95%]: 2,44[0,98-6,06], $p = 0,055$). Após ajuste para idade e sexo, a significância estatística foi perdida (RR [IC 95%]: 1,87[0,67-5,19], $p = 0,23$).

Dadas as associações positivas observadas entre a adiponectina e a morte, realizamos uma análise post-hoc para explorar se havia efeito sinérgico de adiponectina e FCF em caso de óbito. Para tanto, inserimos termos de interação nos modelos formados por adiponectina multiplicada pela presença de lesões de FCF. No entanto, nenhuma modificação de efeito pôde ser observada (os termos de interação não foram significativos).

Discussão

Até onde sabemos, este é o maior estudo correlacionando adiponectina circulante a medidas *in vivo* da aterosclerose coronariana através de VH-IVUS em pacientes com doença coronariana conhecida. Observou-se que na coorte completa, os níveis de adiponectina estavam associados à morte durante o acompanhamento de 1 ano, mas não à medidas de aterosclerose por VH-IVUS. Entre pacientes com APE, os níveis de adiponectina foram positivamente associados à presença de lesões de FCF derivadas de VH-IVUS e inversamente associados à presença de lesões com $\text{ALM} \leq 4,0 \text{ mm}^2$; enquanto a associação com a morte foi significativamente limítrofe. Observou-se apenas uma tendência a associação à morte durante o acompanhamento de pacientes com SCA.

Experimentos fundamentais, modelos animais e estudos em humanos sobre função vascular em indivíduos livre de doenças cardiovasculares têm mostrado associações de adiponectina com mecanismos vasoprotetores, incluindo características de sensibilização à insulina e propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.^{4-6,8,10} Seguindo essa linha, níveis mais elevados de adiponectina têm sido associados à diminuição da prevalência de DAC em indivíduos saudáveis e demonstraram associação inversa com risco de infarto do miocárdio.^{20,21} No entanto, entre pacientes com DAC manifestada, a adiponectina parece desempenhar um papel diferente. Quando elevada em pacientes com DAC sintomática, essa adiponectina se associa a

Artigo Original

um risco aumentado de eventos cardiovasculares; um fenômeno descrito pelo termo “epidemiologia reversa”.²²⁻²⁵ Para explicar esses achados conflitantes, foi proposto que níveis aumentados de adiponectina refletem um mecanismo compensatório e vasculoprotetor.²⁵ Especificamente, em condições caracterizadas por um estado pró-inflamatório sistêmico acentuado e disfunção endotelial, os níveis de adiponectina aumentam como uma tentativa de contrarregular ou compensar essa inflamação sistêmica. Consequentemente, os efeitos protetores da adiponectina são suplantados pela doença subjacente.²⁵

Em uma coorte de 981 pacientes com doença cardíaca isquêmica, com acompanhamento médio de 7,1 anos, foi encontrada uma associação entre adiponectina alta e eventos cardiovasculares adversos (morte, insuficiência cardíaca), mas após ajuste para gravidade da doença cardíaca, essa associação deixou de ser estatisticamente significativa.²⁴ Outra coorte com acompanhamento mediano de 2,5 anos observou que níveis mais altos de adiponectina estão associados a óbito cardiovascular futuro ou infarto do miocárdio não fatal em pacientes com APE (n = 1130), mas não foi encontrada associação em pacientes com SCA (n = 760).²² Os resultados apresentados aqui, demonstrando a associação de adiponectina com a morte em pacientes com APE, confirmam esses achados. A falta de significância estatística para essa associação em pacientes com SCA em nosso estudo, em partes, é causada pelo número limitado de eventos clínicos. Além disso, diferenças fisiopatológicas podem ter contribuído para a diferença encontrada entre APE e SCA. Em pacientes com APE, a aterosclerose parece ser uma condição de progressão lenta, e em pacientes com SCA, pode haver presença de ruptura da placa coronariana, sendo que esta última é acompanhada da produção de fator tecido e outros fatores homeostáticos que aumentam o risco de trombose.³ Os níveis de adiponectina plasmática estão inversamente relacionados aos marcadores de ativação plaquetária.^{26,27} Isso pode ter influenciado a associação entre adiponectina e o desfecho clínico desses pacientes.

O tecido adiposo produz adipocitocinas pró- e anti-inflamatórias,¹⁰ e a adiponectina têm demonstrado efeitos anti-inflamatórios *in vitro* e *in vivo*.²⁸ No entanto, pouco se sabe sobre a significância clínica da adiponectina para estabilidade de placa coronária *in vivo*. Apenas alguns estudos foram realizados sobre esse tema, todos os quais na Universidade de Kobe, Japão. O tamanho das amostras desse estudo foi modesto. Em um estudo randomizado com 54 pacientes com diabetes tipo 2 e angina estável, tratados com pioglitazona, descobriu-se a associação de adiponectina e a redução de componentes essenciais necróticos, conforme avaliado por VH-IVUS.²⁹ Um estudo de caso controle de 63 pacientes com SCA e 43 pacientes sem SCA demonstrou que a adiponectina sérica é inversamente associada ao núcleo necrótico avaliado por VH-IVUS em lesões culpadas e não-culpadas em pacientes com SCA, mas o mesmo não é verdade para aqueles com angina estável.³⁰ Em 50 homens com DAC estável, a baixa adiponectina plasmática estava relacionada à presença de FCF.³¹ De maneira geral, esses estudos apontam para uma associação inversa de adiponectina com a vulnerabilidade da placa.

Por outro lado, nosso estudo observou associação positiva entre a adiponectina e o FCF por VH-IVUS em pacientes com APE. Esse achado está de acordo com a associação de adiponectina com a morte, assim como a associação de FCF por VH-IVUS com desfecho adverso, o qual foi demonstrado anteriormente.¹² No entanto, o mecanismo exato por trás da associação positiva entre a adiponectina e lesões de FCF derivadas de VH-IVUS merece investigação mais aprofundada. A discrepância entre o nosso estudo e os estudos japoneses pode ser resultado das diferenças entre as populações de estudo e o tamanho amostral. Diferenças étnicas em níveis de adiponectina são de particular interesse nesse contexto. O estudo Mediadores da Aterosclerose em Sul Asiáticos que Vivem na América (*Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America – MASALA*) e o Estudo Multiétnico de Aterosclerose (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – MESA*) mostraram que os níveis de adiponectina são mais baixos em pessoas de descendência sulasiática ou chinesa em comparação a outros grupos étnicos.³² Além disso, verificou-se que polimorfismos no gene da adiponectina estão associados aos níveis de adiponectina.³³ Alguns desses polimorfismos também demonstraram associações com resistência à insulina, síndrome metabólica e o surgimento de DAC.³²⁻³⁴ Finalmente, embora tenhamos encontrado uma associação positiva de adiponectina com FCF por VH-IVUS, não foi possível demonstrar tal associação com a fração do núcleo necrótico. Essa aparente discrepância pode ser explicada pelo fato de que essas medidas refletem aspectos um pouco diferentes da aterosclerose. O tamanho da fração do núcleo necrótico por si só pode não ser capaz de capturar totalmente as propriedades das placas propensas à ruptura; a definição de FCF por VH-IVUS por sua vez incorpora propriedades de placa adicionais, tais como confluência do núcleo necrótico e contato direto do núcleo com o lúmen.

Algumas limitações deste estudo precisam ser reconhecidas. A resolução especial da VH-IVUS (200 μm) é insuficiente para replicar com exatidão as definições de uma capa fibrosa fina (< 65 μm).¹³ Portanto, a VH-IVUS tende a superestimar o número de lesões de FCF. No entanto, a presença de lesões de FCF detectadas por VH-IVUS contém informação prognóstica¹² e é, portanto, relevante. Além disso, a imagem por VH-IVUS foi realizada em um único segmento alvo pré-especificado de uma única artéria coronária não culpada.³⁵ Essa abordagem foi escolhida porque estudos anteriores demonstraram que tais segmentos refletem maior carga de doença coronariana e estão associados a eventos cardíacos subsequentes.^{12,36} Finalmente, a adiponectina foi associada à mortalidade, mas o número de mortes em nosso conjunto de dados foi pequeno.

Conclusão

Concluiu-se que, na coorte completa, os níveis de adiponectina foram associados à morte, mas não com medidas de aterosclerose de VH-IVUS. Entre os pacientes com APE, os níveis de adiponectina foram associados a lesões FCF derivadas de VH-IVUS enquanto a associação com o óbito foi limítrofe em significância. De maneira geral, um papel substancial para a adiponectina na vulnerabilidade da placa permanece e merece investigação por outros grandes estudos.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer ao seguintes cardiologistas intervencionistas e equipe técnica por sua contribuição para este estudo: Eric Duckers, MD, PhD; Willem van der Giessen, MD, PhD; Peter P.T. de Jaegere, MD, PhD; Jurgen M.R. Ligthart; Nicolas M.D.A. van Mieghem, MD, PhD; Carl Schultz, MD, PhD; Karen T. Witberg and Felix Zijlstra, MD, PhD.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Akkerhuis M, Garcia-Garcia HM, Serruys PW, Boersma E, Kardys I; Obtenção de dados: Buljubasic N, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Regar E, Robert-Jan VG, Serruys PW, Kardys I; Análise e interpretação dos dados: Marino BCA, Buljubasic N, Akkerhuis M, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Regar E, Robert-Jan VG, Serruys PW, Boersma E, Kardys I; Análise estatística e Redação do manuscrito: Marino BCA; Obtenção de financiamento: Serruys PW, Boersma E, Kardys I; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Buljubasic N, Akkerhuis M, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Regar E, Robert-Jan VG, Serruys PW, Boersma E, Kardys I.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo European Commission, Dutch Government e Netherlands Heart Foundation.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Barbara C. A. Marino pela Universidade Federal de Minas Gerais.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Erasmus MC sob o número de protocolo NCT01789411. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Newby DE. Triggering of acute myocardial infarction: beyond the vulnerable plaque. *Heart*. 2010;96(15):1247-51.
2. Narula J, Garg P, Achenbach S, Motoyama S, Virmani R, Strauss HW. Arithmetic of vulnerable plaques for noninvasive imaging. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5 Suppl 2:S2-10.
3. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
4. Shimada K, Miyazaki T, Daïda H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta*. 2004;344(1-2):1-12.
5. Barseghian A, Gawande D, Bajaj M. Adiponectin and vulnerable atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):761-70.
6. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl*. 2005;6(2):7-14.
7. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277(29):25863-6.
8. Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(4):H1655-63.
9. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006;114(7):623-9. Erratum in: *Circulation*. 2007;115(10):e325.
10. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380(1-2):24-30.
11. de Boer SP, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Oemrawsingh RM, van Geuns RJ, Regar E, et al. Relation of genetic profile and novel circulating biomarkers with coronary plaque phenotype as determined by intravascular ultrasound: rationale and design of the ATHEROREMO-IVUS study. *EuroIntervention*. 2014;10(8):953-60.
12. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Eur Heart J*. 2014;35(10):639-47.
13. Garcia-Garcia HM, Mintz CS, Lerman A, Vince DG, Margolis MP, van Es GA, et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention*. 2009;5(2):177-89.
14. Nair A, Margolis MP, Kuban BD, Vince DG. Automated coronary plaque characterisation with intravascular ultrasound backscatter: ex vivo validation. *EuroIntervention*. 2007;3(1):113-20.
15. García-García HM, Mintz CS, Lerman A, Vince DG, Margolis MP, van Es GA, et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *EuroIntervention*. 2009;5(2):177-89.
16. Rodriguez-Granillo GA, García-García HM, Mc Fadden EP, Valgimigli M, Aoki J, de Feyter P, et al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):2038-42.
17. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, et al; Task force on the management of chest pain. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J*. 2002;23(15):1153-76.
18. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(23):2999-3054.
19. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2909-45.
20. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(2):164-74.

21. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291(14):1730-7.
22. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2008;29(5):649-57.
23. Forsblom C, Thomas MC, Moran J, Saraheimo M, Thorn L, Waden J, et al; FinnDiane Study Group. Serum adiponectin concentration is a positive predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2011;270(4):346-55.
24. Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):587-92.
25. Rathmann W, Herder C. Adiponectin and cardiovascular mortality: evidence for "reverse epidemiology". *Horm Metab Res*. 2007;39(1):1-2.
26. Shoji T, Koyama H, Fukumoto S, Maeno T, Yokoyama H, Shinohara K, et al. Platelet activation is associated with hypoadiponectinemia and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;188(1):190-5.
27. Bigalke B, Stellos K, Geisler T, Seizer P, Mozes V, Gawaz M. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease. *Platelets*. 2010;21(1):11-9.
28. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwe K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism*. 2013;62(11):1513-21.
29. Ogasawara D, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Otake H, Tanino Y, et al. Pioglitazone reduces the necrotic-core component in coronary plaque in association with enhanced plasma adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ J*. 2009;73(2):343-51.
30. Otake H, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;101(1):1-7.
31. Sawada T, Shite J, Shinke T, Otake H, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Low plasma adiponectin levels are associated with presence of thin-cap fibroatheroma in men with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2010;142(3):250-6.
32. Shah AD, Kandula NR, Lin F, Allison MA, Carr J, Herrington D, et al. Less favorable body composition and adipokines in south asians compared to other U.S. ethnic groups: results from the MASALA and MESA studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(4):639-45.
33. Yang WS, Chuang LM. Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome. *J Mol Med (Berl)*. 2006;84(2):112-21.
34. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(7):1195-200.
35. Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2456-69.
36. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2399-407.



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

Relação da Adiponectina com as Características da Placa Aterosclerótica ao Ultrassom Intravascular com Radiofrequência e Desfechos Cardiovasculares

Adiponectin in Relation to Coronary Plaque Characteristics on Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Cardiovascular Outcome

José Mariani Junior

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP - Brasil

Instituto do Coração – HCFMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: *Relação da Adiponectina com as Características da Placa Aterosclerótica ao Ultrassom Intravascular com Radiofrequência e Desfechos Cardiovasculares*

A inflamação é um componente complexo e necessário da resposta a estímulos biológicos, químicos ou físicos, e os eventos celulares e moleculares que iniciam e regulam as interações entre os diversos atores do processo inflamatório das lesões ateroscleróticas permanece sendo fonte de investigações em andamento.¹

O objetivo do Projeto Colaborativo Europeu sobre Inflamações e Remodelagem da Parede Vascular no Estudo Aterosclerose – Ultrassom Intravascular (ATHEROREMO-IVUS) era investigar as relações de perfil genético e novos biomarcadores inflamatórios e circulantes com fenótipo de placa coronária e vulnerabilidade conforme determinado por ultrassom intravascular (IVUS).² Os resultados deste ensaio tem nos auxiliado a melhorar nossos conhecimentos sobre o papel do perfil genético e de biomarcadores inflamatórios circulantes em relação ao desenvolvimento da aterosclerose e placas vulneráveis.

Como um órgão endócrino, o tecido adiposo é reconhecido como uma fonte rica de mediadores pró-inflamatórios que

pode contribuir diretamente para lesões vasculares, resistência a insulina e aterogênese.³ Desse modo, esse tipo de tecido pode modular a resposta inflamatória através da liberação de uma ampla gama de mediadores, conhecidos como adipocitocinas. A adiponectina, um tipo de adipocitocina, possui propriedades anti-aterogênicas e antiinflamatórias e atua como um fator que aumenta a sensibilidade à insulina, e seu efeito protetivo pode ser resultado de sua habilidade de suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias.³ Graças ao complexo equilíbrio entre sua atividade pró- e antiinflamatória, seu papel fisiopatológico e prognóstico nas doenças cardiovasculares ainda é foco de debate.⁴

A adiponectina, testada neste ensaio, foi apresentada aqui por Marino BCA et al.⁵ Apesar da média do seu valor sérico no coorte completa não estar associada à composição da placa aterosclerótica, nem à carga de placa avaliada por Histologia Virtual IVUS (VH-IVUS), ela pode ser considerada como uma variável de morte independente nesta amostra. Diversamente, no sub-grupo de pacientes com sintomas estáveis, o valor médio da adiponectina foi associado a um fibroateroma de capa fina identificado pelo VH-IVUS, mas não à morte.

Essas discrepâncias revelam a dificuldade de tentar se identificar, neste elegante método, qualquer biomarcador para o reconhecimento de pacientes portadores de placas ateroscleróticas vulneráveis e, assim, sob risco de desfechos duros desfavoráveis, como o óbito. Também demonstra existir um longo caminho a ser percorrido e validado e, a partir de então, tentar identificar, além das medidas já conhecidas, o que mais pode ser oferecido no que diz respeito à identificação precoce destes paciente de tão alto risco.

Palavras-chave

Inflamação/fisiopatologia; Aterosclerose; Biomarcadores/sangue; Placa Aterosclerótica/diagnóstico por imagem; Placa Aterosclerótica/genética; Ultrasonografia de Intervenção; Adiponectina.

Correspondência: José Mariani Junior •

Hospital Israelita Albert Einstein - Medicina Intervencionista – 4º andar – Bloco B - Av. Albert Einstein, 627. CEP 05652-900, Morumbi, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: jose.mariani@einstein.br

DOI: 10.5935/abc.20180173

Referências

1. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Methods Mol Biol.* 2018;1803:57-79.
2. de Boer SP, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Oemrawsingh RM, van Geuns RJ, Regar E, et al. Relation of genetic profile and novel circulating biomarkers with coronary plaque phenotype as determined by intravascular ultrasound: rationale and design of the ATHEROREMO-IVUS study. *EuroIntervention.* 2014;10(8):953-60.
3. Koleva DI, Orbetzova MM, Nikolova JG, Deneva TI. Pathophysiological role of adiponectin, leptin and asymmetric dimethylarginine in the process of atherosclerosis. *Folia Med (Plovdiv).* 2016;58(4):234-40.
4. Iberale L, Carbone F, Bertolotto M, Bonaventura A, Vecchié A, Mach F, Burger F, Pende A, Spinella G, Pane B, Palombo D, Dallegri F, Montecucco F. Serum adiponectin levels predict acute coronary syndrome (ACS) in patients with severe carotid stenosis. *Vascul Pharmacol.* 2018 Mar;102:37-43.
5. Marino BCA, Buljubasic N, Akkerhuis M, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, Regar E. Adiponectin in Relation to Coronary Plaque Characteristics on Radiofrequency Intravascular Ultrasound and Cardiovascular Outcome. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):345-353.



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

Dislipidemia Secundária em Crianças Obesas – Há Evidências para Tratamento Farmacológico?

Secondary Dyslipidemia In Obese Children – Is There Evidence For Pharmacological Treatment?

Graciane Radaelli, Grasielle Sausen, Claudia Ciceri Cesa, Vera Lucia Portal, Lucia Campos Pellanda

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia – IC/FUC, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumo

Fundamento: A segurança em longo prazo, a eficácia e os critérios para o tratamento com estatinas em crianças são ainda pouco claros na prática clínica. Existem evidências muito limitadas para o uso de medicação em crianças com dislipidemia secundária à obesidade e que não respondem bem à modificação do estilo de vida.

Objetivo: Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de uso de estatinas para o tratamento de crianças e adolescentes com dislipidemia secundária à obesidade.

Métodos: Realizamos a busca nas bases de dados PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO e LILACS para coleta de dados para avaliar o efeito das estatinas sobre: melhora dos marcadores de doença arterial coronariana (DAC) nos resultados clínicos na idade adulta, aumento dos níveis séricos de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e apolipoproteína B (APOB) e diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) desde o início até fevereiro de 2016. Crianças e adolescentes foram incluídos.

Resultados: Das 16793 citações potencialmente relevantes recuperadas das bases de dados eletrônicas, nenhum ensaio clínico randomizado atendeu aos critérios de inclusão de crianças com dislipidemia secundária à obesidade.

Conclusões: Não encontramos evidência específica para considerar as estatinas no tratamento da hipercolesterolemia secundária à obesidade em crianças. A prática usual de extrapolar achados de estudos em dislipidemia genética ignora as diferenças nos riscos cardiovasculares de longo prazo e os riscos de tratamento de drogas de longo prazo, quando comparada com a recomendação de mudanças de estilo de vida. Ensaios clínicos randomizados são necessários para compreender o tratamento medicamentoso na dislipidemia secundária à obesidade. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):356-361)

Palavras-chave: Dislipidemias; Criança; Obesidade; Adolescentes; Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases; Colesterol.

Abstract

Background: Long-term safety, effectiveness and criteria for treatment with statins in children are still unclear in clinical practice. There is very limited evidence for the use of medication to treat children with dyslipidemia secondary to obesity who do not respond well to lifestyle modification.

Objective: Systematic review of randomized clinical trials of statin use to treat children and adolescents with dyslipidemia secondary to obesity.

Methods: We performed a search in PubMed, EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO, and LILACS for data to evaluate the effect of statins on: improvement of surrogate markers of coronary artery disease in clinical outcomes of adulthood; increased serum levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and apolipoprotein B (APOB); and decreased serum levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) from inception to February 2016. Participants were children and adolescents.

Results: Of the 16793 potentially relevant citations recovered from the electronic databases, no randomized clinical trials fulfilled the inclusion criteria for children with dyslipidemia secondary to obesity.

Conclusions: We found no specific evidence to consider statins in the treatment of hypercholesterolemia secondary to obesity in children. The usual practice of extrapolating findings from studies in genetic dyslipidemia ignores the differences in long-term cardiovascular risks and the long-term drug treatment risks, when compared to recommendation of lifestyle changes. Randomized clinical trials are needed to understand drug treatment in dyslipidemia secondary to obesity. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):356-361)

Keywords: Dyslipidemias; Child; Obesity; Adolescents; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Cholesterol.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Lucia Campos Pellanda •

Av. Princesa Isabel, 370, 3º andar, CEP 99620-000, Santana, Porto Alegre, RS – Brazil

E-mail: pellanda.pesquisa@gmail.com, metodologia.up@cardiologia.org.br

Artigo recebido em 08/02/2017, revisado em 21/06/2017, aceito em 01/09/2017

DOI: 10.5935/abc.20180155

Introdução

De acordo com a *National Survey on Health and Nutrition Examination*, 11,7% dos adultos de 20-39 anos e 41,2% dos adultos de 40-64 anos tinham níveis elevados de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C).¹ Dados recentes mostram que o número estimado de adultos com níveis de colesterol total (CT) $\geq$ 240 mg/dl chega a 30,9 milhões e 32,6% dos adultos têm hipertensão.² Em 2011-2012, de cada 5 meninos e meninas, 1 tinha concentração anormal de CT, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) ou colesterol não HDL (não-HDL-C). A prevalência de níveis elevados de CT, HDL-C, não-HDL-C é de 7,8%, 12,8% e 8,4%, respectivamente, sendo que 20,2% dos estudados apresentavam concentração anormal de pelo menos uma das três medidas.³ As causas de dislipidemia mudaram nos estudos epidemiológicos; antes, as desordens genéticas eram as causas mais comuns de dislipidemia em crianças. Nas últimas décadas, a dislipidemia secundária à obesidade (DSO) vem aumentando.⁴

O tratamento medicamentoso para anormalidades lipídicas de alto risco resultou em grandes avanços na prevenção e no tratamento da doença aterosclerótica em adultos.⁵ Entretanto, o uso de tratamento farmacológico em crianças com dislipidemia secundária é controverso. A segurança e a efetividade do tratamento com estatina em crianças, assim como seus critérios, não são claros na prática clínica.⁶ A evidência para o uso de medicamento em crianças com DSO que não respondem à modificação do estilo de vida é limitada. A maioria dos estudos com estatinas refere-se a crianças e adolescentes com dislipidemia genética e níveis altos de LDL-C.

Este estudo teve por objetivo discutir criticamente a evidência de efetividade e segurança, assim como os efeitos, do uso de estatinas em crianças e adolescentes com DSO, com base em uma revisão sistemática da literatura.

Métodos

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com o *PRISMA Statement* e registrada no PROSPERO sob o número CRD42015020530.

A busca foi conduzida nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Bireme, Web of Science, Cochrane Library, SciELO e LILACS. A estratégia de busca incluiu os termos: "Child", "Adolescent", "Hypercholesterolemia", "Dyslipidemias", "Cholesterol", "Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors", "Statin", "HDL-C" e "Triglycerides". Dois revisores (G.R. e G.S.) realizaram a busca na literatura e a seleção dos estudos independentemente. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (L.C.P.).

Critérios de seleção

Tipos de estudo: ensaios clínicos randomizados descrevendo a terapia com estatina para crianças e adolescentes. Participantes: crianças e adolescentes (até 18 anos). Intervenções: estatinas por pelo menos 8 semanas. Condição alvo: DSO. Desfechos: redução de fatores de risco, TC, LDL-C, apolipoproteína B (APOB) e HDL-C, melhora dos marcadores indiretos de doença arterial coronariana e/ou desfechos clínicos na vida adulta.

Limites de busca: linguagem: sem restrição de linguagem. Tempo: do início até fevereiro de 2016. Desenho: ensaios clínicos randomizados. Desfecho principal: redução de fatores de risco na infância, melhora nos marcadores indiretos de doença arterial coronariana e/ou desfechos clínicos da idade adulta. Desfechos secundários: efeitos das estatinas sobre os níveis plasmáticos elevados de CT, LDL-C e APOB e reduzidos de HDL-C.

Critérios de inclusão: ensaio clínico randomizado sobre crianças em tratamento com estatina por pelo menos 8 semanas.

Critérios de exclusão: Dados duplicados de tratamento não cego ou ausência de relato dos desfechos considerados.

Extração dos dados e avaliação de qualidade: O fluxograma CONSORT foi utilizado por dois revisores independentes para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Resultados

Identificamos 16793 citações a partir da busca eletrônica das bases de dados do início até fevereiro 2016. Após a remoção dos estudos duplicados, 15820 estudos foram submetidos à triagem de título e resumo. Excluímos 15740 estudos, sendo que 80 tiveram seus textos completos revisados. Nenhum ensaio clínico randomizado sobre DSO em crianças foi incluído, e todos os 80 artigos cujos textos completos foram analisados foram excluídos pelas seguintes razões: 39 estudos eram em população não pediátrica (idades de 18 a 80 anos), 15 estudos não usaram tratamento com estatinas, 12 estudos não tinham o desenho de ensaio clínico randomizado e 14 ensaios clínicos randomizados avaliaram crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar (HF), envolvendo um total de 2347 indivíduos (Figura 1).

Discussão

A DSO em crianças e adolescentes é cada vez mais prevalente na prática clínica. Entretanto, esta revisão não obteve evidência específica sobre terapia farmacológica nesse grupo.

Nesse tipo de dislipidemia, as alterações lipídicas mais comuns são os níveis baixos de HDL-C e elevados de triglicerídeos (TG) secundários à síndrome de resistência insulínica.⁷ Altos níveis de CT podem estar associados com essas condições, mas não podem ser considerados o fator mais importante. Steinberger et al.,⁸ mostraram que o grau de resistência insulínica explica a significativa proporção de variação nos níveis de TG, LDL-C e HDL-C, e Stan et al.,⁹ estimaram em 10% a prevalência de partículas da subclasse pequena e densa do colesterol LDL (sdLDL) em crianças com resistência insulínica em comparação a 1% daquelas sem resistência insulínica. Como recomendado pelo Painel de Especialistas,⁵ a redução da gordura saturada e do colesterol da dieta é a primeira abordagem para diminuir os níveis de CT e LDL-C, para reduzir obesidade e resistência insulínica e para prevenir o desenvolvimento de aterosclerose. Tais recomendações⁸ confirmam que a prevenção primária em crianças com dislipidemia envolve a modificação do estilo de vida. Na infância, a adoção de hábitos alimentares saudáveis deve ser enfatizada, uma vez que padrões de

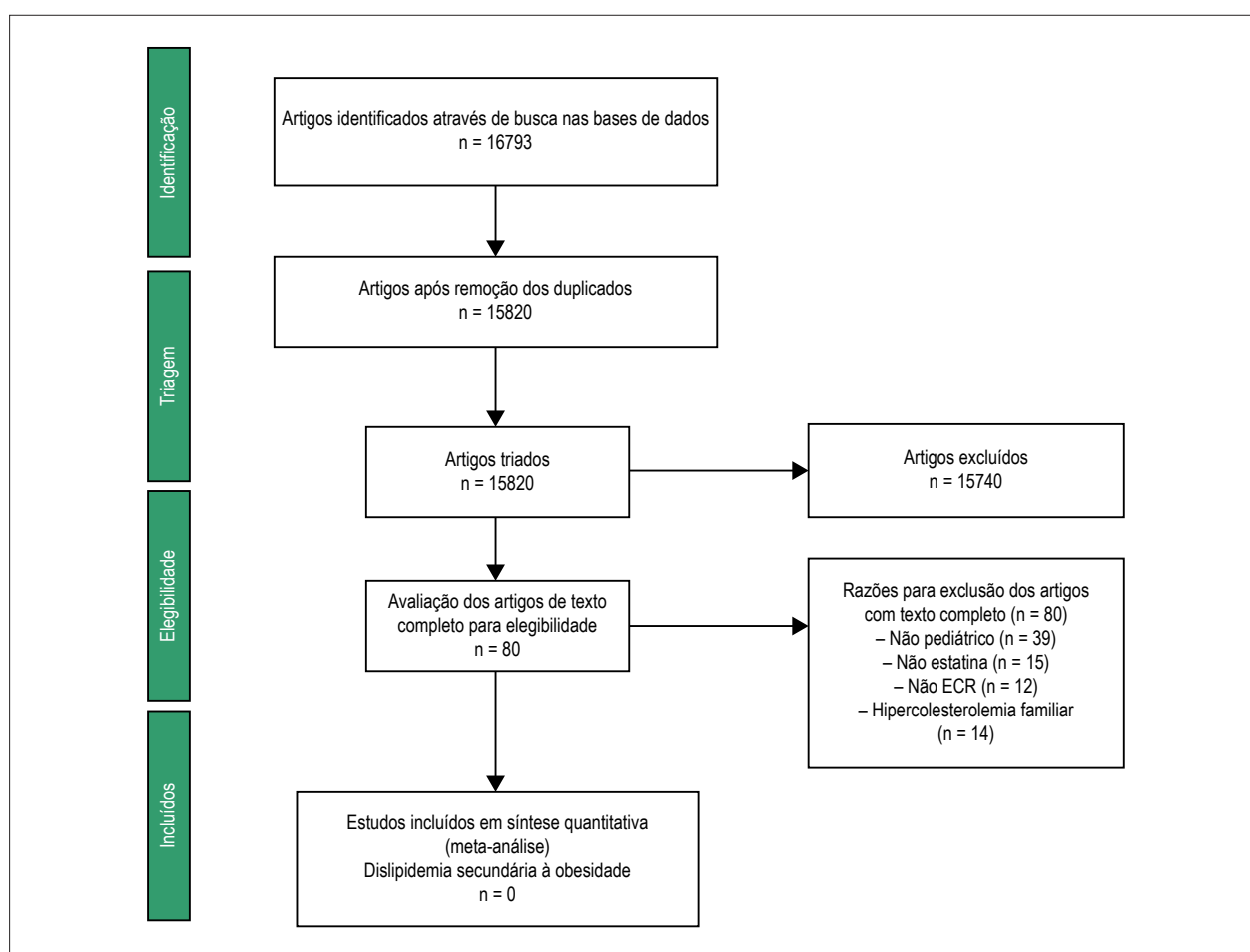


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos. ECR: ensaio clínico randomizado.

preferência precoces têm influência a longo prazo no consumo de alimentos mais tarde.^{10,11} Portanto, o fornecimento de informação nutricional é parte importante da rotina das consultas.^{12,13} Entretanto, parece não haver avaliação sistemática do estado nutricional do paciente nem discussão de seus hábitos alimentares.¹⁴ Com frequência, os médicos identificaram o desconhecimento nessa área como uma das principais limitações para tal prática.¹⁵⁻¹⁷

Por outro lado, crianças obesas podem ter HF, fenotipicamente diagnosticada pela presença de altos níveis de LDL-C e pela história familiar de doença cardiovascular prematura e/ou altos níveis de colesterol em condições basais em um dos pais e/ou uma mutação que causa HF.¹⁸⁻²⁰ Após intervenção dietética, a probabilidade de qualquer criança com LDL-C ≥ 5 mmol/l (190 mg/dl) ter HF genética é alta. Uma história familiar de doença cardiovascular prematura em parente próximo e/ou altos níveis de colesterol em condições basais em um dos pais, LDL-C ≥ 4 mmol/l (160 mg/dl), também indica alta probabilidade de HF genética. A detecção de uma mutação patogênica, em geral no gene LDLR, é o padrão-ouro de teste diagnóstico para HF. Os níveis de LDL-C devem ser medidos pelo menos duas vezes em 3 meses para confirmar o diagnóstico de HF.²¹

A manutenção de um estilo de vida saudável e o tratamento com estatina (8 a 10 anos de idade) são as principais intervenções propostas para controlar HF heterozigótica. O alvo para LDL-C de crianças é 3,5 mmol/l (130 mg/dl) se >10 anos de idade, ou idealmente reduzir em 50% os níveis basais de crianças com 8 a 10 anos de idade, em especial aquelas com níveis extremamente altos de LDL-C, níveis altos de lipoproteína(a), história familiar de doença cardiovascular prematura ou outros fatores de risco cardiovascular, que devem ser pesados considerando-se o risco de efeito adverso do tratamento de longo prazo.^{18,21-23} As estatinas mostraram melhor efeito nos principais desfechos cardiovasculares, justificando seu uso a despeito de seus ainda desconhecidos efeitos colaterais quando usadas por mais de 2 anos em crianças.²⁴

Os inibidores de HMG-CoA redutase mostraram repetidas vezes em estudos controlados randomizados que reduzem efetivamente a morbimortalidade coronariana em adultos de alto risco. Como resultado, as estatinas tornaram-se um dos medicamentos mais prescritos para adultos no mundo.²⁵ As estatinas provaram reduzir efetivamente os níveis de LDL-C e os eventos vasculares em adultos.^{26,27}

Nas doses usuais, as estatinas são bastante seguras. Existem poucos relatos sobre eventos adversos gastrintestinais sérios e elevação de transaminases hepáticas e creatinofosfoquinase. Em crianças, entretanto, ainda falta evidência para seu uso.²⁸ Crianças com anormalidades lipídicas graves por distúrbios genéticos podem atender aos critérios para terapia medicamentosa com as estatinas comumente usadas em adultos. Nos últimos anos, relatos sobre a segurança a curto prazo de alguns desses medicamentos naquele grupo foram publicados.²⁹⁻³¹

Todas as estatinas recomendadas pela agência norte-americana que regula alimentos e fármacos [*Food and Drug Administration* (FDA)]²³ foram aprovadas para crianças com HF e algumas outras causas de dislipidemia primária ou genética. Dados sobre a redução do colesterol em outros grupos de crianças foram insuficientes.³² As estatinas usadas para tratar crianças com HF heterozigótica são aprovadas pela FDA ou usadas em tratamentos baseados em estudos de redução de colesterol em crianças com HF heterozigótica.³³ Nas outras causas de dislipidemia em crianças, deve-se focar na dieta e no tratamento dos distúrbios metabólicos subjacentes.³⁴ O tratamento pode ser iniciado mais cedo nos casos graves.³⁵

A efetividade e a segurança são similares em crianças com distúrbios genéticos e crianças com DSO no curto prazo. Entretanto, persistem as preocupações quanto à segurança no longo prazo.^{36,37} Nenhum dos estudos citados acima teve seguimento de longo prazo, e nenhum descreveu os potenciais efeitos colaterais tardios da terapia precoce para redução de colesterol ou atraso nos desfechos cardiovasculares.³⁸ Kusters et al.,³⁹ relataram o mais longo seguimento de crianças com HF tratadas com estatinas. O tratamento de longo prazo com estatinas iniciado na infância em pacientes com HF foi associado com normalização da progressão da espessura médio-intimal. Nenhum evento adverso grave foi relatado durante o seguimento de 10 anos. Braamskamp et al.,⁴⁰ publicaram o primeiro estudo que avaliou o efeito de longo prazo do tratamento com estatina iniciado na infância nos níveis plasmáticos dos hormônios esteroides gonadais, gonadotrofinas e desidroepiandrosterona em adultos jovens com HF. Após 10 anos de tratamento com estatina, as concentrações de testosterona, estradiol e hormônios luteinizante e folículo-estimulante naqueles pacientes com HF mostravam-se dentro da faixa de referência se comparadas às dos irmãos não afetados.

Antes de difundir o uso de estatinas em crianças com dislipidemia secundária, os estudos devem estabelecer se

as estatinas podem reduzir a morbimortalidade total no longo prazo. Além disso, deve haver uma progressão lógica dos estudos que abordam a prevenção primária, do mais velho para o mais jovem. Atualmente, o uso de estatinas para prevenção primária em adultos com hiperlipidemia secundária é controverso. A introdução de estatinas em uma idade precoce pode oferecer maior redução de risco do que o atualmente observado em estudos com adultos, mas até o momento essa hipótese permanece altamente especulativa.

Conclusões

Na nossa busca, não encontramos nenhum ensaio clínico randomizado abordando o uso de terapia com estatina em crianças e adolescentes com DSO. Todos os estudos recuperados foram realizados em pacientes com HF.

A prática usual de extrapolar achados dos estudos sobre dislipidemia genética ignora as diferenças nos riscos cardiovasculares de longo prazo e nos riscos de tratamento medicamentoso de longo prazo, quando comparada com a recomendação de mudanças de estilo de vida. Ensaios clínicos randomizados são necessários para entender o tratamento medicamentoso na dislipidemia secundária à obesidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Radaelli G, Pellanda LC; Obtenção de dados: Radaelli G, Sausen G; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Radaelli G, Cesa CC; Obtenção de financiamento: Radaelli G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Graciane Radaelli pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1422-31.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. Erratum in: *Circulation*. 2016;133(15):e599.
3. Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):272-9.
4. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11-25.
5. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-56.
6. Eiland LS, Luttrell PK. Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010;15(3):160-72.
7. D'Adamo E, Guardamagna O, Chiarelli F, Bartoli A, Liccardo D, Ferrari F, et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk factors in obese children. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:912047.
8. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr*. 1995;126(5 Pt 1):690-5.
9. Stan S, Levy E, Delvin EE, Hanley JA, Lamarche B, O'Loughlin J, et al. Distribution of LDL particle size in a population-based sample of children and adolescents and relationship with other cardiovascular risk factors. *Clin Chem*. 2005;51(7):1192-200.
10. Birch LL. Development of food preferences. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:41-62.
11. Kelder SH, Perry CL, Klepp KI, Lytle LL. Longitudinal tracking of adolescent smoking, physical activity, and food choice behaviors. *Am J Public Health*. 1994;84(7):1121-6.
12. Hiddink GJ, Hautvast JG, van Woerkum CM, Fieren CJ, Van't Hof MA. Nutrition guidance by primary-care physicians: perceived barriers and low involvement. *Eur J Clin Nutr*. 1995;49(11):842-51.
13. Levine BS, Wigren MM, Chapman DS, Kerner JF, Bergman RL, Rivlin RS. A national survey of attitudes and practices of primary-care physicians relating to nutrition: strategies for enhancing the use of clinical nutrition in medical practice. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(2):115-9.
14. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 4:S193-228.
15. Kushner RF. Barriers to providing nutrition counseling by physicians: a survey of primary care practitioners. *Prev Med*. 1995;24(6):546-52.
16. Hiddink GJ, Hautvast JG, Van Woerkum CM, Fieren CJ, Van't Hof MA. Driving forces for and barriers to nutrition guidance practices of Dutch primary-care physicians. *J Nutr Educ*. 1997;29(1):36-41.
17. Braamskamp M, Wijburg FA, Wiegman A. Drug therapy of hypercholesterolaemia in children and adolescents. *Drugs*. 2012;72(6):759-72.
18. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146-57.
19. Humphries SE, Norbury C, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(4):362-8.
20. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol*. 2012;176 Suppl 7:S142-9.
21. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425-37.
22. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):272-80.
23. U.S. Food & Drug-Administration. Federal drug authority. [Accessed in 2016 July 27]. Available from: <http://www.fda.gov>.
24. O'Brien EC, Roe MT, Fraulo ES, Peterson ED, Ballantyne CM, Genest J, et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation cascade screening for awareness and detection of familial hypercholesterolemia registry. *Am Heart J*. 2014;167(3):342-9.
25. Belay B, Belamarich PF, Tom-Revzon C. The use of statins in pediatrics: knowledge base, limitations, and future directions. *Pediatrics*. 2007;119(2):370-80.
26. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78. Erratum in: *Lancet*. 2005;366(9494):1358; *Lancet*. 2008;371(9630):2084.
27. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):202-8. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2010;212(2):704.
28. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9601):1781-90.
29. Avis HJ, Hutten BA, Gagné C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1121-6.
30. Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, Stein E, Cho M, Tate A, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics*. 2005;116(3):682-8.
31. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, et al; PASCAL Study Group. Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents at high future cardiovascular risk. *J Pediatr*. 2015;167(2):338-43.
32. Leventhal Y, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H, Shamir R. Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2010;95(9):673-80.
33. O'Gorman CS, O'Neill M, Conwell L. Considering statins for cholesterol-reduction in children if lifestyle and diet changes do not improve their health: a review of the risks and benefits. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Dec 20;7:1-14.
34. Nupponen M, Pahlkala K, Juonala M, Magnussen CG, Niinikoski H, Rönkämaa T, et al. Metabolic syndrome from adolescence to early adulthood: effect of infancy-onset dietary counseling of low-saturated-fat: the special turku coronary risk factor intervention project (strip). *Circulation*. 2015;131(7):605-13.

35. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114(2):233-5.
36. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1803-10.
37. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 23;(7):CD006401.
38. Mitka M. Experts question recommendations for universal lipid screenings in children. *JAMA*. 2012;308(8):750-1.
39. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA*. 2014;312(10):1055-7.
40. Braamskamp MJ, Kusters DM, Wiegman A, Avis HJ, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Gonadal steroids, gonadotropins and DHEAS in young adults with familial hypercholesterolemia who had initiated statin therapy in childhood. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):427-32.



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

Dislipidemia Secundária em Crianças Obesas – Há Evidências para Tratamento Farmacológico?

Secondary Dyslipidemia In Obese Children – Is There Evidence For Pharmacological Treatment?

Ana Cristina Sayuri Tanaka

Unidade de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas no Adulto - Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Dislipidemia Secundária em Crianças Obesas - Há Evidências para Tratamento Farmacológico?

A obesidade é uma condição que vem aumentando progressivamente em todo o mundo, inclusive em crianças e adolescentes, gerando elevados custos para os sistemas de saúde. A obesidade pediátrica está associada à dislipidemia, ao estresse oxidativo, à resistência à insulina e à disfunção endotelial, fatores de risco cardiovascular e componentes da síndrome metabólica,¹ e leva a consequências adversas como a mortalidade precoce e morbidade física na idade adulta em curto e em longo prazos.

A dislipidemia típica da obesidade consiste no aumento dos triglicérides e dos ácidos graxos livres associado à diminuição do HDL-c (colesterol de alta densidade), normalidade ou discreto aumento do LDL-c (colesterol de baixa densidade) e aumento do VLDL-c (colesterol de densidade muito baixa). As concentrações de apolipoproteína plasmática B (apo B) também estão frequentemente aumentadas, em parte devido à produção hepática aumentada de lipoproteínas contendo apo B.^{2,3}

Na maioria dos casos, a dislipidemia é decorrente de maus hábitos de vida, como dieta rica em gorduras saturadas ou trans e sedentarismo. Para fins de planejamento de monitorização e tratamento, deve-se fazer a estratificação de risco cardiovascular desde a infância, orientando-se não só a criança, mas principalmente toda a família que convive com ela. Estudos longitudinais têm demonstrado que intervenções em crianças são efetivas na prevenção da doença cardiovascular em adultos.

O tratamento da dislipidemia associada à obesidade deve ser direcionado para a perda de peso, por meio do aumento do exercício físico e de melhores hábitos alimentares, com uma redução na ingestão total de calorias e redução da ingestão de ácidos graxos essenciais. As mudanças no estilo de vida melhoram sinergicamente a resistência à insulina e a dislipidemia.⁴ A criança e o adolescente devem idealmente ser acompanhados por um

nutricionista ou nutrólogo, devido ao risco de comprometimento do seu crescimento e desenvolvimento.

Interação entre genes, obesidade e níveis lipídicos, mas também com o tipo de gordura consumida na dieta, foi recentemente descrita.^{5,6} Estudos sugerem a utilidade potencial de uma abordagem nutrigenômica para intervenções dietéticas para prevenir ou tratar a obesidade e sua dislipidemia associada.^{5,6}

É necessário conhecermos mais a respeito do comportamento dos marcadores de doença arterial coronariana, dos níveis séricos de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, apolipoproteína B, lipoproteína de alta densidade das crianças e adolescentes em relação aos adultos,² tanto no pré e no pós tratamento da dislipidemia secundária à obesidade, como no curto e longo prazos, considerando os riscos cardiovasculares e os efeitos adversos decorrentes do tratamento farmacológico, sobretudo das estatinas.^{3,7-11}

A terapia hipolipemiante deve ser iniciada após pelo menos seis meses de intensiva modificação de estilo de vida. Os medicamentos utilizados são as estatinas, os inibidores da absorção do colesterol (ezetimiba), os sequestradores dos ácidos biliares, os suplementos de fitosteróis, o ômega 3 e os fibratos.

As estatinas são o fármaco de primeira escolha dentre todos os agentes farmacológicos para reduzir LDL-c, não-HDL-c e/ou apoB. Entretanto, as estatinas reduzem pouco os triglicérides e não corrigem totalmente a dislipidemia característica observada na obesidade, mantendo um risco residual após o início da terapia.¹¹ Recentemente, estratégias para terapias combinadas com estatinas e outras drogas para atingir níveis ainda mais baixos de colesterol foram revisadas.¹¹⁻¹⁵

As crianças e os adolescentes com dislipidemias e que não respondem adequadamente a mudanças de estilo de vida e a doses habituais de hipolipemiantes devem ser encaminhados a centros especializados.

O trabalho apresentado nesta edição sobre a dislipidemia secundária em crianças obesas demonstra a raridade na literatura de ensaios clínicos randomizados do uso de estatinas para o tratamento de crianças e adolescentes com dislipidemia secundária à obesidade.¹⁶

Sem dúvida, é um tema que devemos pesquisar profunda e detalhadamente com estudos bem delimitados para atestarmos a eficácia dos diversos tratamentos, já consagrados para a população adulta, na faixa etária pediátrica e de adolescentes.

Palavras-chave

Cardiopatias Congênitas; Dislipidemia; Estresse Oxidativo; Síndrome Metabólica; Indicadores de Morbimortalidade.

Correspondência: Ana Cristina Sayuri Tanaka •

Rua: Andrea Caporale, 20. CEP 05590-060, Vila Gomes, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: anacris.tanaka@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180187

Referências

1. Chandrasekhar T, Suchitra MM, Pallavi M, Srinivasa Rao PV, Pallavi M, Sachan A. Risk factors for cardiovascular disease in obese children. *Indian Pediatr.* 2017;54(9):752-5.
2. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am.* 2011;95(5):893-902.
3. Wang H, Peng DQ. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids Health Dis.* 2011 Oct 12;10:176.
4. Klop B, Cabezas MC. Chylomicrons: a key biomarker and risk factor for cardiovascular disease and for the understanding of obesity. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2012;6(1):27-34.
5. Yin RX, Wu DF, Misao L, Aung LH, Cao XL, Yan TT, et al. Several genetic polymorphisms interact with overweight/obesity to influence serum lipid levels. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Oct 8;11:123.
6. Sanchez-Moreno C, Ordovas JM, Smith CE, Craza JC, Lee YC, Garaulet M. APOA5 gene variation interacts with dietary fat intake to modulate obesity and circulating triglycerides in a Mediterranean population. *J Nutr.* 2012;141(5):380-5.
7. Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG, Essig DA, Burke JR, et al. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. *J Appl Physiol.* 1998;85(3):1169-74.
8. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, Lu J, Zhang SS, Gui J, et al. Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2012;7(6):e39062.
9. Catapano AL, Reiner Z, Backer G, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011; 217(1):1-44.
10. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2969-89.
11. Watts GF, Karpe F. Triglycerides and atherogenic dyslipidaemia: extending treatment beyond statins in the high-risk cardiovascular patient. *Heart.* 2011;97(5):350-5.
12. Watts GF, Karpe F. Why, when and how should hypertriglyceridemia be treated in the high-risk cardiovascular patient? *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(8):987-97.
13. Dujovne CA, Williams CA, Williams CD, Ito MK. What combination therapy with a statin, if any, would you recommend? *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13(1):12-22.
14. Rubenfire M, Brook RD, Rosenson RS. Treating mixed hyperlipidemia and the atherogenic lipid phenotype for prevention of cardiovascular events. *Am J Med.* 2010;123(10):892-8.
15. Toth PP. Drug treatment of hyperlipidaemia: a guide to the rational use of lipid-lowering drugs. *Drugs.* 2010;70(11):1363-79.
16. Radaelli G, Sausen G, Cesa CC, Portal VL, Pellanda LC. Dislipidemia secundária em crianças obesas - Há evidências de tratamento farmacológico. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):356-361.



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

Apneia Obstrutiva do Sono é Comum e está Associada à Remodelação Cardíaca em Pacientes com Doença de Chagas

Obstructive Sleep Apnea is Common and Associated with Heart Remodeling in Patients with Chagas Disease

Carolina de Araújo Medeiros,^{1,2} Isaac Vieira Secundo,¹ Carlos Antônio da Mota Silveira,¹ José Maria del Castilho,¹ Afonso Luiz Tavares de Albuquerque,¹ Sílvia Marinho Martins,² Wilson de Oliveira Júnior,² Geraldo Lorenzi-Filho,³ Luciano F. Drager,³ Rodrigo Pinto Pedrosa¹

Laboratório do Sono e Coração do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE) da Universidade de Pernambuco,¹ Recife, PE - Brasil

Ambulatório de Doença de Chagas e insuficiência Cardíaca - PROCAPE da Universidade de Pernambuco,² Recife, PE - Brasil

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),³ São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A doença de Chagas (DC) é uma causa importante de morbimortalidade por insuficiência cardíaca e arritmias malignas em todo o mundo, especialmente na América Latina.

Objetivo: Investigar a associação entre apneia obstrutiva do sono (AOS) com remodelação cardíaca e arritmias cardíacas em pacientes com DC.

Métodos: Foram incluídos pacientes consecutivos com DC, com idade entre 30 e 65 anos. Os participantes foram submetidos à avaliação clínica, estudo do sono, Holter de 24 horas, ecocardiograma e monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Resultados: Foram avaliados 135 pacientes [idade: 56 (45-62) anos; 30% homens; IMC: 26 ± 4 kg/m², cardiomiopatia chagásica: 70%]. AOS moderada a grave (índice de apneia-hipopneia, IAH, ≥ 15 eventos/h) estava presente em 21% dos pacientes. AOS não estava associada a arritmias nessa população. Em comparação com pacientes com AOS leve ou ausente, pacientes com AOS moderada a grave apresentaram maior frequência de hipertensão (79% vs. 72% vs. 44%, $p < 0,01$) e pressão arterial sistólica noturna mais alta: 119 ± 17 vs. 113 ± 13 vs. 110 ± 11 mmHg, $p = 0,01$; diâmetro do átrio esquerdo maior [37 (33-42) vs. 35 (33-39) vs. 33 (30-36) mm, $p < 0,01$]; e maior proporção de disfunção ventricular esquerda [FEVE $< 50\%$ (39% vs. 28% vs. 11%), $p < 0,01$], respectivamente. O preditor de dimensão do átrio esquerdo foi Log_{10} (IAH) ($\beta = 3,86$, IC 95%: 1,91 a 5,81; $p < 0,01$). Os preditores de disfunção ventricular foram IAH > 15 eventos/h (OR = 3,61, IC 95%: 1,31 - 9,98; $p = 0,01$), pressão arterial sistólica (OR = 1,06, IC 95%: 1,02 - 1,10; $p < 0,01$) e sexo masculino (OR = 3,24, IC 95%: 1,31 - 8,01; $p = 0,01$).

Conclusões: A AOS está independentemente associada à remodelação atrial e ventricular em pacientes com DC. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):364-372)

Palavras-chave: Doença de Chagas; Apneia Obstrutiva do Sono; Remodelação Ventricular; Arritmias Cardíacas.

Abstract

Background: Chagas Disease (CD) is an important cause of morbimortality due to heart failure and malignant arrhythmias worldwide, especially in Latin America.

Objective: To investigate the association of obstructive sleep apnea (OSA) with heart remodeling and cardiac arrhythmias in patients CD.

Methods: Consecutive patients with CD, aged between 30 to 65 years old were enrolled. Participants underwent clinical evaluation, sleep study, 24-hour Holter monitoring, echocardiogram and ambulatory blood pressure monitoring.

Results: We evaluated 135 patients [age: 56 (45-62) years; 30% men; BMI: 26 ± 4 kg/m², Chagas cardiomyopathy: 70%]. Moderate to severe OSA (apnea-hypopnea index, AHI, ≥ 15 events/h) was present in 21% of the patients. OSA was not associated with arrhythmias in this population. As compared to patients with mild or no OSA, patients with moderate to severe OSA had higher frequency of hypertension (79% vs. 72% vs. 44%, $p < 0.01$) higher nocturnal systolic blood pressure: 119 ± 17 vs. 113 ± 13 vs. 110 ± 11 mmHg, $p = 0.01$; larger left atrial diameter [37 (33-42) vs. 35 (33-39) vs. 33 (30-36) mm, $p < 0.01$]; and a greater proportion of left ventricular dysfunction [LVEF $< 50\%$ (39% vs. 28% vs. 11%), $p < 0.01$], respectively. Predictor of left atrial dimension was Log_{10} (AHI) ($\beta = 3.86$, 95% CI: 1.91 to 5.81; $p < 0.01$). Predictors of ventricular dysfunction were AHI > 15 events/h (OR = 3.61, 95% CI: 1.31 - 9.98; $p = 0.01$), systolic blood pressure (OR = 1.06, 95% CI: 1.02 - 1.10; $p < 0.01$) and male gender (OR = 3.24, 95% CI: 1.31 - 8.01; $p = 0.01$).

Conclusions: OSA is independently associated with atrial and ventricular remodeling in patients with CD. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):364-372)

Keywords: Chagas Disease; Sleep Apnea, Obstructive; Ventricular Remodeling; Arrhythmias, Cardiac.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Rodrigo Pinto Pedrosa •

Rua dos Palmares, SN. CEP 50100-060, Santo Amaro, Recife, PE - Brasil

E-mail: rppedrosa@terra.com.br

Artigo recebido em 11/03/2018, revisado em 09/05/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180131

Introdução

A doença de Chagas (DC) é a terceira infecção parasitária mais comum, após malária e esquistossomose, afetando cerca de 7 a 8 milhões de pessoas em todo o mundo.¹ A DC é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, transmitido aos seres humanos por insetos (*Triatominae*), transfusão de sangue, transplante de órgãos e tecidos, contaminação oral ou transmissão congênita.² O perfil epidemiológico da doença tem mudado nas últimas décadas devido aos fluxos migratórios,² assim causando alerta em países não endêmicos, como Estados Unidos, Canadá, Espanha, Itália e Japão.^{3,4}

A cardiomiopatia chagásica é a forma mais comum de cardiomiopatia não isquêmica e uma das principais causas de complicações e morte na América Latina.⁵ Aproximadamente um terço dos pacientes com DC desenvolve cardiomiopatia chagásica³ caracterizada por arritmias ventriculares, bloqueios cardíacos, alterações em proteínas cardíacas com remodelação cardíaca, insuficiência cardíaca e morte súbita. A insuficiência cardíaca por DC piora o prognóstico do paciente, quando comparado com outras cardiomiopatias.⁶ Além das diversas características envolvidas na DC, é importante considerar comorbidades potenciais que podem ter impacto negativo na saúde dos pacientes.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é o distúrbio respiratório mais frequente na população geral e está associada à remodelação cardíaca e arritmias em pacientes sem^{7,8} e com comorbidades, incluindo insuficiência cardíaca.⁶ Entretanto, não se sabe se essa associação existe em pacientes com DC. Nossa hipótese é que a AOS está independentemente associada a arritmias cardíacas e remodelação cardíaca em pacientes com DC.

Métodos

Amostra

Pacientes consecutivos com DC (com dois exames de sangue positivos – imunofluorescência e ELISA), com idade entre 30 e 65 anos, foram recrutados em um serviço ambulatorial especializado de agosto de 2013 a agosto de 2014. A cardiomiopatia chagásica foi diagnosticada em pacientes com evidência sorológica de anticorpos ao *T. cruzi* e evidências de cardiopatia chagásica que podiam ou não apresentar sintomas cardíacos (como dispneia, edema e dor torácica). A forma indeterminada de DC foi diagnosticada em pacientes com evidência sorológica e/ou parasitológica de infecção por *T. cruzi* que não apresentavam sintomas, sinais físicos, anormalidades eletrocardiográficas e qualquer evidência radiográfica (em radiografia de tórax, contraste de bário esofágico ou radiografias de cólon) de envolvimento cardíaco ou gastrointestinal.⁹ Foram excluídos pacientes com marcapasso cardíaco, doença coronariana manifesta ou suspeitada; insuficiência cardíaca descompensada com necessidade de internação hospitalar, predominância de apneia central do sono (>50% dos eventos marcados como centrais), ou doença renal (creatinina sérica > 2 mg/dL) e acidente vascular cerebral prévio.

Os pacientes foram convidados a participar do estudo do sono na semana após a realização de todos os exames, incluindo ecocardiografia, Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e Holter de 24 horas, conforme descrito a seguir.

Estudo do sono

Todos os pacientes foram submetidos à monitoração portátil do sono no laboratório de sono utilizando um dispositivo validado (Embletta Gold, PDS; Medcare, Reykjavík, Islândia)¹⁰ para avaliar a saturação de oxigênio, a posição do corpo, as medidas do fluxo nasal (cânula de pressão) e as medidas de esforço respiratório utilizando duas cintas de pletismografia respiratória por indutância. Todos os exames foram avaliados por um médico experiente. A apneia foi definida como ausência total (> 90%) e a hipopneia como diminuição (> 30%) no fluxo nasal por ≥ 10 segundos, seguido por uma dessaturação de 4% (em hipopneias), respectivamente.¹¹ O índice de apneia-hipopneia (IAH) foi calculado dividindo-se o número total de apneias e hipopneias pelo total de horas no leito.^{11,12}

AOS leve foi definida para um IAH entre 5 e 14.9 eventos/hora, e AOS moderada a grave para um IAH ≥ 15 eventos/hora. O índice de dessaturação de oxigênio (IDO) foi calculado como o número total de dessaturações dividido pelo tempo total no leito.

A sonolência diurna excessiva foi avaliada pela escala de sonolência de Epworth. Um escore total > 10 foi considerado como sonolência diurna excessiva.¹³

Pressão arterial no consultório

A pressão arterial (PA) foi medida após 5 minutos de repouso, utilizando protocolos padronizados.¹⁴ A média de duas leituras foi obtida com intervalo de 5 minutos utilizando um esfigmomanômetro digital automático (Omron BP742).

Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

Todos os participantes foram submetidos a monitorização da pressão arterial por 24 horas, utilizando o equipamento SpaceLabs (modelo 90207; SpaceLabs, Redmond, WA). A leitura da PA foi realizada a cada 10 minutos durante o dia e a cada 20 minutos à noite, utilizando-se um manguito apropriado no braço não dominante. Os participantes foram instruídos a realizar suas atividades diárias normais e a não movimentar o braço durante a mensuração em curso. As atividades, o horário de dormir e horário de despertar foram registrados pelos participantes em diários.¹⁵ O descenso normal da PA foi definido separadamente para a PA sistólica e diastólica como uma redução $\geq 10\%$ na PA durante o sono em comparação com o período de vigília. A ausência de descenso foi definida como uma diminuição < 10%.

Monitoração por Holter

A Monitoração por Holter (Cardios®, Cardio Systems, São Paulo, Brasil) foi realizada em todos os pacientes por 24 horas. As seguintes características do ECG foram analisadas: ritmo cardíaco basal, frequência cardíaca, arritmias ventriculares e

atriais e interrupções. As complexidades das arritmias foram descritas da seguinte forma: isolada, pareada ou taquicardia.¹⁶ Os pacientes foram instruídos a manter um diário com seus sintomas durante o exame. A análise de Holter foi realizada por um observador experiente, cego quanto à presença ou ausência de AOS.

Ecocardiograma

Um ecocardiograma transtorácico foi realizado utilizando um dispositivo Philips IE33 S5-1. Utilizou-se a ecocardiografia Modo-M (convencional) para medir as dimensões das cavidades cardíacas (diâmetros diastólico e sistólico, espessura das paredes e tamanho da aorta e do átrio esquerdo).¹⁷ Os volumes atriais esquerdos foram indexados pela área de superfície corporal de acordo com a *American Society of Echocardiography*.¹⁸ Utilizando o ecocardiograma bidimensional, a contratilidade segmentar e global foram avaliadas, e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada através da fórmula de Simpson. A disfunção ventricular foi considerada quando a FEVE < 50%.¹⁸ Foi calculado o *strain* longitudinal ventricular esquerdo com *speckle-tracking* e valores abaixo de -16% foram considerados anormais.¹⁹ A avaliação ecocardiográfica foi realizada pelo mesmo observador experiente, cego para presença ou ausência de OSA.

Análise Estatística

A distribuição de normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. As variáveis quantitativas com distribuição normal foram apresentadas como média e desvio padrão, sendo utilizado o teste ANOVA, enquanto as variáveis sem distribuição normal foram apresentadas como mediana e percentis (P25; P75), utilizando o teste de Kruskal-Wallis com o teste post-hoc de Bonferroni quando apropriado.

Foi realizada uma análise por regressão linear múltipla para avaliar os preditores independentes das dimensões do átrio esquerdo. As variáveis independentes das dimensões do átrio esquerdo foram idade, pressão arterial sistólica de 24 horas, índice de massa corporal (IMC) e IAH. Devido à não normalidade do IAH, utilizamos uma versão log-transformada dessa variável no modelo multivariado. Para analisar os preditores de disfunção ventricular, foi realizada uma análise por regressão logística múltipla com as seguintes variáveis: idade, IMC, sexo masculino, PA sistólica de 24h, diagnóstico de diabetes mellitus, IAH ≥ 15 eventos/hora, IDO e saturação < 90%. Os dados foram analisados com o software estatístico SPSS 21.0 (IBM Corporation), e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados

Foram avaliados 287 pacientes, consecutivamente, com DC (41 [30%] com a forma indeterminada e 94 [70%] com cardiomiopatia chagásica). A maioria das exclusões deveu-se à presença de marcapassos cardíacos (Figura 1). Um paciente tinha predominância de apneia central do sono e também foi excluído, resultando em uma amostra final de 135 pacientes (Figura 1).

A frequência de AOS em pacientes com DC foi de 58%. A AOS leve foi diagnosticada em 50 pacientes (37%) e a AOS

moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/h) em 28 pacientes (21%). Nenhum dos participantes tinha um diagnóstico prévio de AOS. Pacientes com AOS moderada a grave apresentaram maiores circunferências de pescoço e cintura, maior frequência de hipertensão e maior percentual de uso de diuréticos, betabloqueadores e inibidores de ECA, bem como do receptor AT1, quando comparados com pacientes com AOS leve ou sem AOS, respectivamente (Tabela 1). Não houve diferença no grau de sonolência (*Epworth Sleepiness Scale*) entre os grupos (Tabela 1). As características demográficas e clínicas de acordo com a ausência ou presença da AOS estão descritas na Tabela 1.

No geral, não houve diferenças clinicamente significantes nas frequências de arritmias ventriculares e supraventriculares entre os três grupos. No entanto, houve uma proporção maior de supraventriculares emparelhadas em pacientes com AOS moderada a grave, em comparação com pacientes com AOS leve e ausente (50% vs. 40% e 23%; $p = 0,03$), respectivamente. (Tabela 2)

Pacientes com AOS moderada a grave apresentaram pressão arterial noturna aumentada (119 ± 17 vs. 113 ± 13 e 110 ± 11 mmHg; $p = 0,01$) em comparação com pacientes com AOS leve e ausente, respectivamente (Tabela 3). O tamanho da aorta, os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, espessura do septo e parede posterior foram semelhantes entre os grupos. O diâmetro [37 (33-42) vs. 35 (33-39) e 33 (30-36) mm, $p < 0,01$ (Figura 2) e volume do átrio esquerdo [66 (54-95) vs. 46 (39-65) e 42 (35-56) mL/m², $p < 0,001$] foram maiores em pacientes com AOS moderada a grave, em comparação com os grupos com AOS leve e ausente, respectivamente (Tabela 3).

Esses achados foram significantes quando toda a população do estudo foi analisada, bem como no subgrupo de pacientes com cardiomiopatia chagásica, mas não em pacientes do grupo indeterminado. O *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo foi menor em pacientes com AOS moderada a grave em comparação com pacientes com AOS leve ou ausente: -16(-19/-13)% vs. -17(-20/-12)% e -19(-21/-15)%, $p = 0,04$. A prevalência de disfunção ventricular [FEVE < 50% (39% vs 28% e 11%), $p < 0,01$] também foi maior no grupo com AOS moderada a grave do que nos participantes com AOS leve ou ausente (Figura 3). Essa maior prevalência também foi observada no subgrupo de pacientes com cardiomiopatia chagásica.

O único preditor da dimensão atrial esquerda na análise multivariada foi o Log₁₀ (IAH) ($\beta = 3,86$; IC95%: 1,91 a 5,81; $p < 0,01$) em toda a população (Tabela 4) e no subgrupo com cardiomiopatia chagásica.

Os preditores independentes da presença de disfunção ventricular foram IAH (≥ 15 eventos/h) (OR = 3,61, IC95%: 1,31 a 9,98; $p = 0,01$), pressão arterial sistólica (OR = 1,06, IC95%: 1,02 – 1,10; $p < 0,01$) e sexo masculino (OR = 3,24; IC95%: 1,31 – 8,01; $p = 0,01$) (Tabela 5).

Discussão

Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou a AOS em pacientes consecutivos com DC. Encontramos uma alta frequência de AOS moderada a

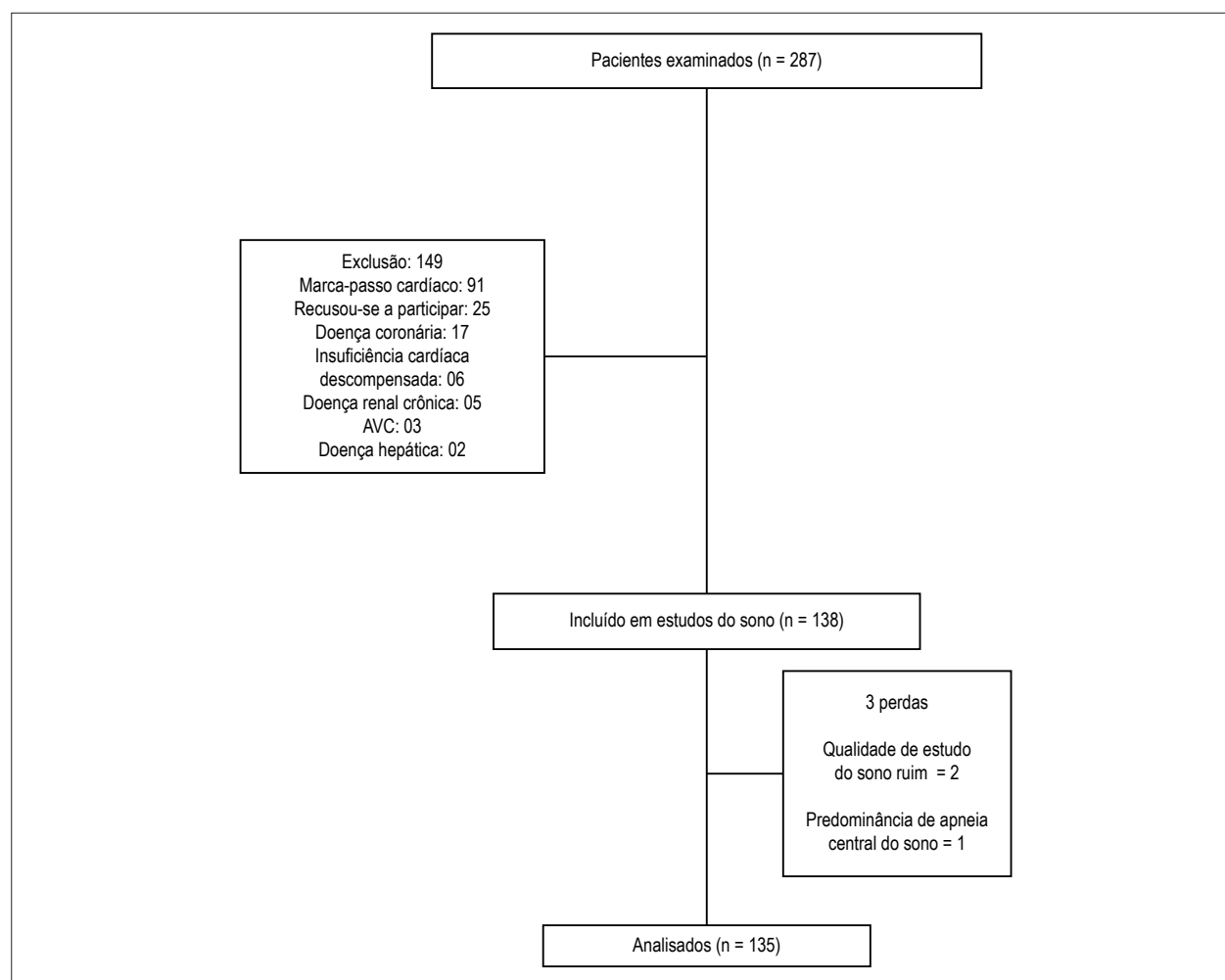


Figura 1 – Diagrama de fluxo do paciente.

grave em pacientes com DC (21%). Nenhum dos participantes tinha um diagnóstico prévio de AOS, o que sugere uma baixa conscientização sobre AOS nessa população. Os pacientes com AOS moderada a grave apresentaram maior incidência de hipertensão, utilizavam mais drogas anti-hipertensivas e tinham aumento da pressão arterial noturna. Além disso, a AOS moderada a grave foi independentemente associada a parâmetros de remodelação cardíaca, incluindo maior dimensão do átrio esquerdo e uma maior prevalência de disfunção ventricular, especialmente no subgrupo de pacientes com cardiomiopatia chagásica. Em conjunto, nosso estudo enfatiza o conceito de que a AOS pode contribuir para um prognóstico ruim em pacientes com DC.

A AOS é uma condição prevalente em pacientes com doença cardiovascular,²⁰ e nosso estudo confirma sua alta frequência em pacientes com DC. Características particulares dos pacientes com AOS estudados merecem alguns comentários: em primeiro lugar, a presença de maior IMC e circunferência do pescoço em pacientes com AOS moderada a grave, em comparação com pacientes com AOS leve ou ausente, denota um fenótipo típico da doença (Tabela 1). No entanto, a falta de sonolência

diurna excessiva, uma característica dos pacientes com AOS provenientes da população geral e encaminhados para laboratórios do sono, pode explicar a baixa conscientização sobre a AOS em pacientes com doença cardiovascular.²¹ Esse achado está de acordo com outras populações com doenças cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca²² e cardiomiopatia hipertrófica.²³ A baixa prevalência de apneia central do sono em nossa amostra contrasta com um estudo prévio que avaliou distúrbios do sono em pacientes com insuficiência cardíaca (FEVE < 45%), incluindo Silva et al.,²⁴ incluíram 24 pacientes com DC, dos quais apenas 12% tinham AOS embora 44% dos pacientes apresentassem respiração de Cheyne-Stokes. A mediana da FEVE da nossa amostra está dentro do intervalo normal (60%) e a maior parte da nossa amostra não apresentou insuficiência cardíaca. Além disso, excluímos pacientes com insuficiência cardíaca descompensada em nosso estudo, o que pode explicar as diferentes frequências.

A AOS é reconhecida como causa de hipertensão.²⁵ Em nossa amostra, a hipertensão foi mais frequente no grupo com AOS moderada a grave, e esse grupo usava mais anti-hipertensivos. No entanto, durante o sono, apenas a PA

Tabela 1 – Dados antropométricos e características clínicas

	Total n = 135	Sem AOS n = 57	AOS leve n = 50	AOS moderada/grave n = 28	p
Idade, Anos	56 (45–62)	48 (42–58)	59 (55–63)	61 (51–63)	< 0,001*
Sexo masculino, n (%)	40 (30)	15 (26)	15 (30)	10 (36)	0,67†
IMC, kg/m ²	26,3 ± 4,2	24,7 ± 3,9	27,4 ± 3,9	27,6 ± 4,5	0,001*
Circunferência do pescoço, cm	35 (33–38)	34 (32–36)	36 (33–39)	38 (34–39)	0,02†
Cintura, cm	92 (83–96)	87 (79–92)	96 (89–102)	96 (91–104)	< 0,001*
Caucasianos, n (%)	43 (32)	19 (33)	16 (32%)	8 (29%)	0,86†
Diabetes mellitus, n (%)	17 (13)	5 (9)	7 (14)	5 (18)	0,46†
Hipertensão, n (%)	83 (62)	25 (44)	36 (72)	22 (79)	0,001†
PA Sistólica no consultório, mmHg	131 ± 22	128 ± 20	135 ± 22	133 ± 26	0,27*
PA Diastólica no consultório, mmHg	81 ± 11	83 ± 11	81 ± 12	78 ± 11	0,14*
Uso de medicamentos anti-hipertensivos, n	1 (0–2)	1 (0–2)	2 (1–2)	2 (0–3)	0,001†
Diuréticos, n (%)	54 (40)	13 (23%)	26 (52%)	15 (54%)	< 0,001†
Inibidores de ECA/inibidores de AT1 n (%)	76 (56)	23 (30%)	35 (46%)	14 (24%)	< 0,001†
Beta-bloqueadores, n (%)	57 (42)	17 (30%)	25 (50%)	13 (54%)	0,04†
Espironolactona, n (%)	14 (10)	5 (9%)	5 (10%)	4 (14%)	0,73†
Escala de Sonolência de Epworth, n (%)	9,8 ± 4,9	9,3 ± 5,2	10,2 ± 5,2	10,1 ± 3,8	0,57*

Os valores são apresentados como média (±DP). Variáveis com distribuição assimétrica são apresentadas como mediana (intervalo interquartilico). AOS: apneia obstrutiva do sono; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial. *: Teste de Kruskal-Wallis; †: Teste qui-quadrado de Pearson; *: Teste Anova.

Tabela 2 – Avaliação de Holter – Distribuição das arritmias atriais e ventriculares

Variável	Total n = 135	Sem AOS n = 57	AOS leve n = 50	AOS moderada/grave n = 28	p
FC mínima (b.p.m)	50 (45–55)	50 (45–56)	50 (45–56)	52 (46–54)	0,97*
FC média (b.p.m)	71 (65–77)	71 (66–79)	71 (65–74)	71 (62–75)	0,82*
FC máxima (b.p.m)	113 (105–125)	118 (109–132)	112 (103–121)	109 (98–121)	0,045*
Ventricular total na vigília (%)	94 (70)	39 (68)	37 (74)	18 (64)	0,65†
Ventricular total durante o sono (%)	95 (70)	36 (63)	40 (80)	19 (68)	0,16†
Arritmias ventriculares isoladas (%)	107 (79)	44 (77)	40 (80)	23 (82)	0,86†
Bigeminismo ventricular (%)	38 (79)	14 (25)	14 (28)	10 (36)	0,56†
Ventricular pareada (%)	50 (37)	18 (32)	19 (38)	13 (46)	0,41†
Taquicardia ventricular não-sustentada	27 (20)	10 (18)	10 (20)	7 (25)	0,72†
Supraventricular total na vigília	115 (85)	47 (83)	42 (84)	26 (93)	0,43†
Supraventricular total durante o sono	118 (87)	48 (84)	44 (88)	26 (93)	0,52†
Taquicardia supraventricular isolada (%)	124 (92)	51 (90)	48 (96)	25 (89)	0,40†
Supraventricular pareada (%)	47 (35)	13 (23)	20 (40)	14 (50)	0,03†
Taquicardia supraventricular não sustentada (%)	27 (20)	10 (18)	10 (20)	7 (25)	0,26†
Fibrilação atrial crônica (%)	1 (0,7)	0	1 (2)	0	0,43†
Fibrilação atrial paroxística (%)	1 (0,7)	0	0	1 (3,6)	0,15†
Bloqueio de ramo direito (%)	62 (46)	23 (46)	23 (54)	9 (41)	0,59†

AOS: apneia obstrutiva do sono; FC: frequência cardíaca; *: Teste de Kruskal-Wallis; †: Teste qui-quadrado de Pearson

sistólica foi maior em pacientes com AOS moderada a grave. Esse achado pode estar relacionado ao fato de o estudo ter ocorrido em um centro de referência em cardiologia, onde a maioria dos pacientes é tratada adequadamente

para hipertensão. A frequência relativamente baixa de arritmias atriais e ventriculares em nosso estudo também pode ser explicada pela exclusão de casos mais graves de cardiomiopatia da DC.

Tabela 3 – Ecocardiografia, Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial e características do estudo do sono

Variável	Total n = 135	Sem AOS n = 57	AOS leve n = 50	AOS Moderada/Grave n = 28	p
Ecocardiografia					
FEVE (%)	60 (51–65)	61 (57–66)	59 (47–65)	57 (43–63)	0,09*
Volume do AE indexado (mL/m ²)*	29 (23–38)	27 (21–33)	30 (23–38)	37 (51–55)	< 0,001*
Aorta (mm)	30 (28–33)	30 (28–32)	30 (29–34)	30 (27–34)	0,21*
Dimensão diastólica do VE (mm)	52 (49–58)	51 (48–55)	53 (49–58)	56 (50–61)	0,24*
Dimensão sistólica do VE (mm)	34 (30–41)	32 (30–37)	34 (30–40)	39 (30–48)	0,14*
Septo (mm)	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (7,5–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (8,0–9,8)	0,10*
Espessura da parede posterior (mm)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (7,0–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	8,0 (8,0–9,0)	0,27*
Strain longitudinal do VE (%)**	–17 (–20/–13)	–19 (–21/–15)	–17 (–20/–12)	–16 (–19/–13)	0,04*
MAPA					
PA sistólica na vigília, mmHg	121 ± 12	118 ± 12	121 ± 12	123 ± 14	0,22*
PA diastólica na vigília, mmHg	74 ± 8	76 ± 8	73 ± 8	73 ± 9	0,34*
PA sistólica durante o sono, mmHg	113 ± 14	110 ± 11	113 ± 13	119 ± 17	0,01*
PA diastólica durante o sono, mmHg	67 ± 9	67 ± 8	66 ± 9	69 ± 9	0,41*
Sem descenso da PA sistólica, %	78	75	79	89	0,29†
Sem descenso da PA diastólica, %	48	40	41	75	< 0,01†
Variáveis do sono					
IAH. Eventos/hora	5,8 (2,7–11,9)	2,4 (1,6–3,3)	7,2 (5,8–10,0)	20,3 (16,7–29,1)	< 0,001*
SaO ₂ média, %	96 (95–97)	97 (94–97)	96 (94–97)	95 (94–97)	< 0,001*
SaO ₂ mínima, %	88 (83–92)	92 (89–94)	86 (83–89)	83 (79–87)	< 0,001*
Índice de dessaturação. Número/hora	5,5 (2,2–12,8)	2,1 (0,9–3,4)	7,5 (4,9–10,4)	19,0 (5,9–26,5)	< 0,001*
SaO ₂ < 90. % do período noturno	0 (0–3)	0 (0–0)	1 (0–4)	2 (1–5)	< 0,001*

Os valores são apresentados como média (±DP). Variáveis com distribuição assimétrica são apresentadas como mediana (intervalo interquartilico). AOS: apneia obstrutiva do sono; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: Átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; MAPA: Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial; PA: pressão arterial; IAH: índice de apneia-hipopneia; SaO₂: saturação arterial de oxihemoglobina. Dados de 103 pacientes. *: Teste de Kruskal-Wallis; †: Teste qui-quadrado de Pearson; ‡: Teste Anova.

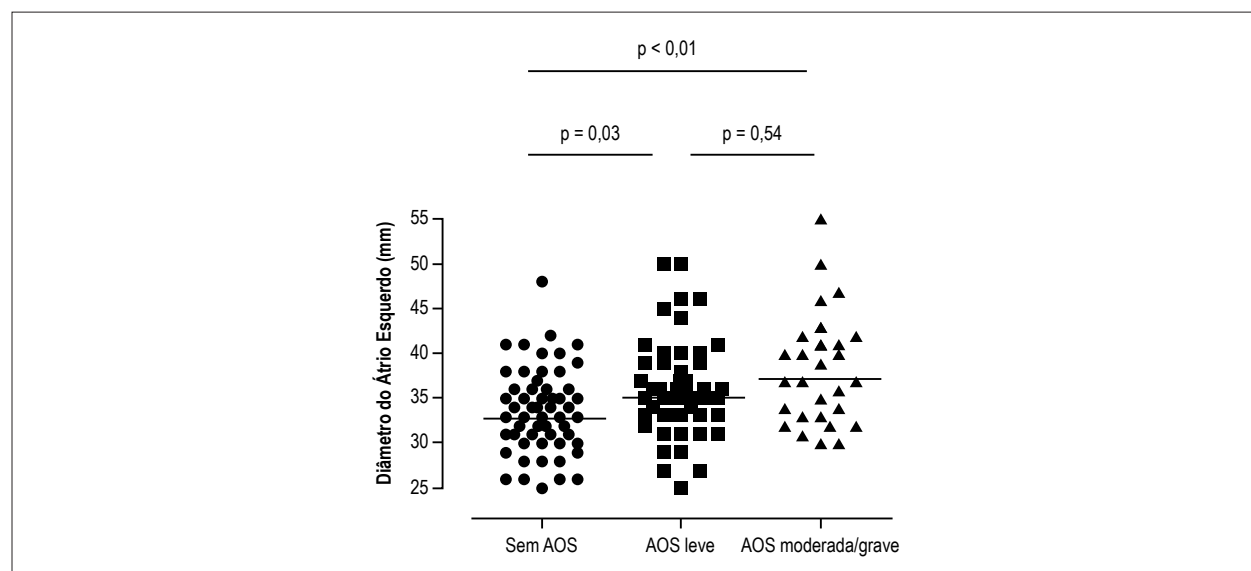


Figura 2 – Diâmetro do átrio esquerdo em pacientes com doença de Chagas. AOS: apneia obstrutiva do sono. Teste de Kruskal-Wallis, com post-hoc de Bonferroni.

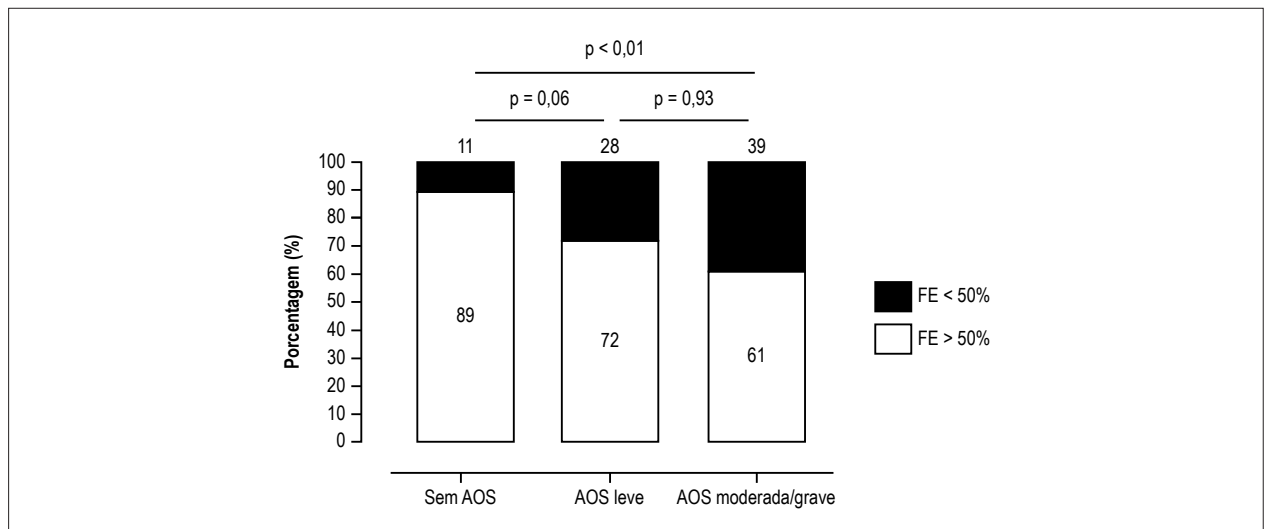


Figura 3 – Frequência de Apneia Obstrutiva do Sono em Pacientes com Doença de Chagas. AOS: Apneia Obstrutiva do Sono. Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 4 – Preditores de regressão linear univariada e multivariada da dimensão do átrio esquerdo

Univariada			Multivariada		
Variável	(β)	p	(β)	IC	p
Idade (anos)	0,05	0,36			
PA sistólica de 24h (mmHg)	-0,03	0,46			
IMC. kg/m ²	0,32	0,01	0,16	-0,01 to 0,44	0,06
Log ₁₀ IAH (eventos/hora)	3,86	< 0,001	3,86	1,91 to 5,81	< 0,01

PA: pressão arterial; IMC: índice de massa corporal; IAH: Índice de Apneia-hipopneia; IC: intervalo de confiança

Tabela 5 – Regressão logística para avaliar os preditores de disfunção ventricular

Univariada			Multivariada	
Variável	p	OR	IC	p
Idade (anos)	0,49			
IMC. kg/m ²	0,09			
Sexo masculino %	0,01	3,24	1,31 – 8,01	0,01
PA sistólica de 24h (mmHg)	0,01	1,06	1,02 – 1,10	< 0,01
DM	0,95			
IAH (≥ 15 eventos por hora)	0,02	3,61	1,31 – 9,98	0,01
Índice de dessaturação. Número/hora	0,25			
SaO ₂ < 90%. % do período noturno	0,21			

IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; DM: Diabetes mellitus; IAH: Índice de Apneia-Hipopneia; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

Nosso estudo demonstrou que, entre os pacientes com DC, a AOS está independentemente associada ao aumento do átrio esquerdo. Esse achado é consistente com outras populações com AOS.^{7,23,26} Rossi et al.,²⁷ realizaram uma metanálise de 1.157 pacientes que participaram de 18 estudos de insuficiência cardíaca e concluíram que o aumento do átrio esquerdo estava associado ao pior prognóstico, independentemente da idade, classe funcional, fração

de ejeção ou padrão de função diastólica,²⁸ reforçando a importância de nossos achados. Em nosso estudo, a AOS moderada a grave também foi associada a um *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo inferior e a uma proporção quatro vezes maior de disfunção ventricular do que os pacientes sem AOS. Esse achado está de acordo com um estudo anterior que avaliou pacientes encaminhados a um laboratório do sono, com impacto negativo na mortalidade.^{6,29}

Existem vários mecanismos que podem contribuir para a remodelação cardíaca em pacientes com a AOS.³⁰ Uma possível explicação para a remodelação cardíaca em nosso estudo pode ser parcialmente explicada pelo aumento da frequência de hipertensão e maior pressão arterial sistólica noturna, bem como no aumento da frequência de descenso anormal da pressão arterial no grupo AOS moderado a grave. Considerados conjuntamente, o aumento da carga da hipertensão pode aumentar a rigidez arterial e a pós-carga do ventrículo esquerdo, contribuindo para essas anormalidades.⁷

Além disso, os esforços inspiratórios durante as apneias geram pressão intratorácica negativa, o que leva a um aumento da pós-carga e a diminuição da pré-carga do ventrículo esquerdo, o que, por sua vez, causa redução do volume de ejeção podendo induzir o aumento atrial esquerdo, como demonstrado em nosso estudo. A hipóxia intermitente também pode influenciar a contratilidade cardíaca, direta ou indiretamente, reduzindo, assim, o débito cardíaco.²² A AOS induz hipóxia, hipercapnia e despertares durante o sono, promovendo dessa forma um aumento da atividade simpática e, conseqüentemente, da pressão arterial.³¹ A exposição prolongada à atividade nervosa simpática elevada pode induzir a hipertrofia e apoptose dos miócitos cardíacos³² e, assim, causar disfunção ventricular esquerda. Esses efeitos hemodinâmicos adversos podem ser mais pronunciados em indivíduos com insuficiência cardíaca,³³ como demonstrado em nosso subgrupo com cardiomiopatia chagásica em comparação com pacientes com a forma indeterminada.

O principal ponto forte do presente estudo é que o mesmo é o maior e uma das únicas coortes com avaliação da relação entre apneia do sono em pacientes com DC. O recrutamento de pacientes consecutivos com DC bem caracterizada não encaminhados a um laboratório do sono pode generalizar os achados do presente estudo, assim como o uso de técnicas padrão-ouro para avaliar a pressão arterial (MAPA) e o esforço respiratório (cintas indutoras na pletismografia respiratória).¹¹ O estudo tem algumas limitações potenciais. Foi utilizado um monitor de sono portátil que não mede a duração do sono. Assim, as medidas do IAH foram tomadas com base no tempo total de registro e não na duração total do sono, embora este dispositivo já tenha sido validado contra a polissonografia completa.³⁴ Além disso, nossos achados são derivados de um estudo transversal e não podemos inferir causalidade, mas apenas uma associação independente entre AOS e remodelação cardíaca. O fato de não podermos demonstrar os mesmos achados de remodelação atrial e ventricular no subgrupo de pacientes com a forma indeterminada de DC pode ser devido ao pequeno número de pacientes nessa categoria.

Além disso, a ausência de aumento da incidência de arritmias em pacientes com AOS nesse estudo deve ser analisada com cautela, pois o monitoramento Holter de 24 horas não detectou arritmias intermitentes. Novos estudos com tecnologias que analisem longos períodos de tempo são necessários.

Conclusão

A AOS é comum e independentemente associada à remodelação atrial e ventricular em pacientes com DC. A melhora no reconhecimento e no tratamento da AOS pode contribuir para reduzir a morbidade atribuída à DC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Medeiros CA, Oliveira Júnior W, Pedrosa RP; Obtenção de dados: Medeiros CA, Secundo IV, Martins SM, Pedrosa RP; Análise e interpretação dos dados: Medeiros CA, Secundo IV, Silveira CAM, del Castilho JM, Albuquerque ALT, Martins SM, Drager LF, Pedrosa RP; Análise estatística: Pedrosa RP; Redação do manuscrito: Medeiros CA, Martins SM, Lorenzi-Filho G, Drager LF, Pedrosa RP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira Júnior W.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FACEPE e CNPq.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Carolina de Araújo Medeiros pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Pernambuco (UPE).

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Complexo Hospitalar - Hospital Universitário Oswaldo Cruz - PROCAPE - Universidade de Pernambuco/UPE sob aprovação N° CAAE - 16127213.7.0000.5192, parecer número: 358162. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- World Health Organization. (WHO). Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;(6):33-44.
- World Health Organization. (WHO). Research priorities for Chagas Disease, human african trypanosomiasis and leishmaniasis: technical report of the TDR disease reference group on Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis. Genebra, Suíça; 2012;
- Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Latin American guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2 Suppl 3):1-48.
- Albajar-Vinas P, Jannin J. Chagas disease in Europe. *Eurosurveillance.* 2011;22 Sep;16(38):special edition.
- Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al; BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295-306.
- Rosen D, Roux FJ, Shah N. Sleep and breathing in congestive heart failure. *Clin Chest Med.* 2014;35(3):521-34.
- Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007;131(5):1379-86.
- Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1797-804.
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Marin-neto JA, Maguire JH, Acquatella H, et al. Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States A Systematic Review. *JAMA.* 2007;298(18):2171-2181.
- Gjevre JA, Taylor-Gjevre RM, Skomro R, Reid J, Fenton M, Cotton D. Comparison of polysomnographic and portable home monitoring assessments of obstructive sleep apnea in Saskatchewan women. *Can Respir J.* 2011;18(5):271-4.
- Iber C, Chesson AL, Ancoli-Israel S, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine (AASM); 2007.
- Collop NA, Goldberg R, Anderson WM, Boehlecke B, Gottlieb DJ, Hudgel D, et al; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):737-47.
- Johns M. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
- Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72. Erratum in: *JAMA.* 2003;290(2):197.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves JW, Hill MN, et al; Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee, American Heart Association. Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the Council on high blood pressure research professional and public education subcommittee. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7(2):102-9.
- Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):912-48.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108.
- Rudski LG, Lai WW, Afalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
- Mancuso FJ, Almeida DR, Moisés VA, Oliveira WA, Mello ES, Poyares D, et al. Left atrial dysfunction in chagas cardiomyopathy is more severe than in idiopathic dilated cardiomyopathy: a study with real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(5):526-32.
- Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation.* 2012;126(12):1495-510.
- Costa LE, Uchôa CH, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015;101(16):1288-92.
- Mentz RJ, Fiuzat M. Sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014;10(2):243-50.
- Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, Amaro AC, Antunes MO, Matsumoto AY, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest.* 2010;137(5):1078-84.
- Silva RS, Figueiredo AC, Mady C, Lorenzi-Filho G. Breathing disorders in congestive heart failure : gender, etiology and mortality. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(3):215-22.
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
- Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, Mehra R, Roman MJ, Benjamin EJ, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2008;117(20):2599-607.
- Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS, et al; MeRGE Heart Failure Collaborators. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MERGE Heart Failure). *Eur J Heart Fail.* 2009;11(10):929-36.
- Varol E, Akcay S, Ozaydin M, Ozturk O, Cerci SS, Sahin U. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Heart Vessels.* 2010;25(5):400-4.
- Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1239-45.
- Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol.* 2014;63(1):3-8.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(13):1822-6.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(12):1671-8.
- Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest.* 2001;119(6):1827-35.
- Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology.* 2010;15(2):336-42.



Apneia Obstrutiva do Sono: Um Marcador de Remodelamento Cardíaco em Pacientes com Doença de Chagas Crônica

Obstructive Sleep Apnea: A Marker of Cardiac Remodeling in Patients with Chronic Chagas Disease

Reinaldo B. Bestetti

Curso de Medicina - Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Apneia Obstrutiva do Sono é Comum e está Associada à Remodelação Cardíaca em Pacientes com Doença de Chagas

A Doença de Chagas Crônica (DCC) continua sendo um grande flagelo para as pessoas que vivem na América do Sul e uma questão médica emergente fora do Continente Americano, devido à globalização. A Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC) afeta cerca de 30% dos pacientes com DCC, surgindo de 20 a 30 anos após a infecção com *Trypanosoma cruzi*.¹ O prognóstico de pacientes de DCC é implacável, com uma mortalidade de 5 anos chegando a 35%.² Pacientes com CCC tem um resultado ainda pior,² particularmente aqueles com remodelamento ventricular e atrial, que se manifesta através de insuficiência cardíaca sistólica crônica e fibrilação atrial.^{3,4}

Assim, é importante reconhecer preditores de remodelamento ventricular e atrial em pacientes com CCC para oferecer o tratamento disponível adequado aos pacientes com esse quadro. Pressão arterial sistólica, sexo masculino e a Classificação Funcional da New York Heart Association predizem remodelamento ventricular em pacientes com DCC.⁵ Por outro lado, até onde sei, ainda não foram determinados os preditores de remodelamento de atrial para pacientes com essa doença.

Nesta edição da Revista, Medeiros et al.,⁶ relatam um estudo original de 135 pacientes com doença de Chagas (30% dos quais na forma indeterminada e os demais com CCC) que foram submetidos a polissonografia noturna para avaliar a relação da respiração do distúrbio do sono e remodelamento cardíaco. Significativamente, 62% dos pacientes também sofriam de hipertensão arterial sistêmica (HAS) concomitante. Foi encontrada apneia obstrutiva do sono (AOS) de moderada a grave em 21% dos pacientes. Medeiros et al.,⁶ confirmam que ser do sexo masculino e ter HAS são preditores de remodelamento ventricular, e também descobriram que o índice de apneia-hipopneia,

um marcador diagnóstico de severidade da AOS, foi um preditor de remodelamento tanto atrial, quanto ventricular.

A prevalência de AOS na população em geral é de 21%. Ela é de moderada a grave em 9% dos indivíduos afetados,⁷ e aumenta a morbidade e mortalidade.⁸ A AOS tem sido associada independentemente com HAS⁹ e com diversos tipos de distúrbios cardiovasculares diferentes, incluindo insuficiência cardíaca crônica,¹⁰ condição geralmente associada ao remodelamento cardíaco. Vale observar que a AOS por si só tem também sido independentemente associada ao remodelamento ventricular esquerdo e ao diâmetro atrial esquerdo.¹¹

Como as excelentes descobertas relatadas por Medeiros et al.,⁶ podem ser incorporadas à prática clínica? Acredito que seria necessário testar a utilidade da polissonografia em pacientes com DCC sem HAS concomitante. Através desse teste, poderíamos eliminar o efeito aditivo da AOS e da HAS¹¹ sobre a gênese do remodelamento cardíaco, bem como determinar o efeito real da AOS sobre a indução de anomalias cardíacas em pacientes com esse quadro.

Por outro lado, é importante reconhecer que uma proporção substancial dos pacientes com DCC não possui HAS concomitante no estudo de Medeiros et al.,⁶ Assim, é razoável admitir que a AOS, por si só, poderia ter induzido, pelo menos em parte, o remodelamento atrial e ventricular observado naquele estudo. O aparecimento da AOS pode, por si só, representar um fardo extra à função miocárdica de pacientes com DCC/CCC porque a AOS ativa a atividade simpática¹² e é pró-inflamatória.⁸

Os achados histológicos observados na cardiomiopatia por catecolaminas são similares àsquelas encontradas em CCC,¹³ sugerindo assim um papel para a disfunção autonômica na patogênese dessa doença. Ademais, as citocinas pró-inflamatórias se encontram mais aumentadas em pacientes com CCC e HAS, se comparado a pacientes com apenas CCC,¹⁴ sugerindo também um papel para as citocinas na patogênese de pacientes com esta condição. Claramente, a presença da AOS pode representar uma ameaça potencial curável para pacientes com CCC.

Parabenizo a Medeiros et al.,⁶ por esse estudo importante, e espero muito que continuem no curso essa linha de pesquisa não apenas por sua contribuição potencial para o entendimento da patogênese do CCC, mas também por seu impacto potencial sobre o curso clínico deste flagelo para o nosso povo.

Palavras-chave

Doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; Cardiomiopatia Chagásica; Apneia Obstrutiva do Sono; Polissonografia; métodos; Remodelamento Atrial.

Correspondência: Reinaldo B. Bestetti •

Av. Costábile Romano, 2201. CEP 14096-900, Ribeirão, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Email: rbestetti44@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20180177

Referências

1. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha-Neto E, Issa VS. Chronic Chagas heart disease management. From etiology to cardiomyopathy treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1510-24.
2. Espinosa R, Carrasco HÁ, Belandria F, Fuenmayor AM, Molina C, Gnzález R, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol*. 1985;8(1):45-56.
3. Bertolino ND, Villafanha DF, Cardinalli-Neto A, Cordeiro JA, Arcanjo MA, Theodoropoulos TA, et al. Prognostic impact of Chagas disease in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(4):449-53.
4. Costa SA, Rassi S, Freitas EMM, Gutierrez NS, Boaventura FM, Sampaio LPC, Silva JBM. Prognostic factors in severe chagasic heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(3):246-54.
5. Bestetti RB. Predictors of unfavorable prognosis in patients with chronic Chagas disease. *Trop Med Int Health*. 2001;6(6):476-83.
6. Medeiros CA, Secundo IV, Silveira CAM, del Castilho JM, Albuquerque LT, Martins SM, et al. Apneia obstrutiva do sono é comum e está associada a remodelação cardíaca em pacientes com doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):364-372
7. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
8. Mentz RJ, Fiuzat M. Sleep disordered breathing in patients with heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014;10(2):243-50.
9. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing a risk factor for hypertension. *Arch Int Med*. 1997;157(15):1746-52.
10. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier-Neto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001; 163(1):19-25.
11. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):179-86.
12. Rosen D, Roux FJ, Shah N. Sleep and breathing in congestive heart failure. *Clin Chest Med*. 2014;35(3):521-34.
13. Bestetti RB, Ramos CP, Figuerêdo-Silva J, Sales-Neto VN, Oliveira JSM. Ability of the electrocardiogram to detect myocardial lesions in isoproterenol induced rat cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 1987;21(12):916-21.
14. Bestetti RB, Dellalibera-Joviliano R, Lopes GS, Faria Jr M, Furlan-Daniel R, Lopes KC, et al. Determination of the Th1, Th2, Th17, and Treg cytokine profile in patients with chronic Chagas heart disease and systemic arterial hypertension. *Heart Vessels*. 2018 Jul 25. [Epub ahead of print]. doi:10.1007/s00380-018-1228-z.



Melhora da Função Ventricular Direita após Programa de Reabilitação Pulmonar em Pacientes com DPOC Avaliada por Ecocardiografia *Speckle Tracking*

Right Ventricular Functional Improvement after Pulmonary Rehabilitation Program in Patients with COPD Determined by Speckle Tracking Echocardiography

Batur Gonenc Kanar,¹ Ipek Ozmen,² Elif Ozari Yildirim,² Murat Ozturk,² Murat Sunbul¹

Marmara University,¹ Istanbul – Turquia

Sureyyapasa Chest Medicine Research and Training Hospital,² Istanbul - Turquia

Resumo

Fundamento: Embora a disfunção do ventrículo direito (VD) nas doenças pulmonares tenha sido associada ao aumento da morbidade, as ferramentas para a identificação da disfunção do VD não estão bem definidas.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a disfunção do VD por ecocardiografia *speckle tracking* (STE) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), e se a STE pode ser usada como indicador de melhora da função ventricular direita após um programa de reabilitação pulmonar (RP).

Métodos: Quarenta e seis pacientes com DPOC submetidos ao programa de RP e 32 controles sadios pareados por sexo e idade foram incluídos no estudo. A função do VD foi avaliada na admissão e após o programa de RP por ecocardiografia bidimensional convencional e por STE. Além disso, a tolerância ao exercício foi avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M).

Resultados: Pacientes com DPOC apresentaram pior função do VD segundo STE e ecocardiografia bidimensional convencional. Em comparação ao método convencional, a STE mostrou maior sensibilidade em determinar melhora da função ventricular direita após o programa de RP – *strain* longitudinal (SL) global do VD: $20,4 \pm 2,4\%$ vs. $21,9 \pm 2,9\%$ $p < 0,001$; SL da parede livre do VD: $18,1 \pm 3,4\%$ vs. $22,9 \pm 3,7\%$, $p < 0,001$. O SL da parede livre do VD relacionou-se diretamente com a distância percorrida no TC6M basal ($r = 0,58$, $p < 0,001$) e com a variação no TC6M Δ (TC6M) ($r = 0,41$, $p = 0,04$).

Conclusões: Concluímos que a STE pode ser tão eficaz como a ecocardiografia bidimensional convencional na avaliação das funções globais e regionais do VD. Ainda, a STE pode se tornar uma importante ferramenta de avaliação e acompanhamento de pacientes com DPOC submetidos à RP para determinar a relação entre função ventricular direita e tolerância ao exercício. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):375-381)

Palavras-chave: Disfunção Ventricular Direita / reabilitação; Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica / reabilitação; Ecocardiografia / métodos; Strain; Speckle Tracking.

Abstract

Background: Although right ventricular (RV) dysfunction in pulmonary diseases has been associated with increased morbidity, tools for RV dysfunction identification are not well defined.

Objective: The aim of this study was to evaluate the magnitude of RV dysfunction by means of speckle tracking echocardiography (STE) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to investigate whether STE could be used as an index of RV improvement after a pulmonary rehabilitation (PR) program.

Methods: Forty-six patients with COPD undergoing PR program and 32 age-sex matched healthy subjects were enrolled. RV function was evaluated at admission and after PR program by conventional two-dimensional echocardiography (2DE) and STE. In addition, exercise tolerance of subjects was evaluated using the six-minute walk test (6MWT).

Results: COPD patients had worse RV function according to STE and 2DE as well. STE was more sensitive than conventional 2DE in determining RV improvement after PR program – RV global longitudinal strain (LS): $20,4 \pm 2,4\%$ vs. $21,9 \pm 2,9\%$ $p < 0,001$ and RV free wall LS: $18,1 \pm 3,4\%$ vs. $22,9 \pm 3,7\%$, $p < 0,001$. RV free wall LS was directly related to distance walked at baseline 6MWT ($r = 0,58$, $p < 0,001$) and to the change in the 6MWT distance (6MWT Δ) ($r = 0,41$, $p = 0,04$).

Conclusions: We conclude that STE might be as effective as 2DE for evaluation of global and regional RV functions. STE may become an important tool for assessment and follow-up of COPD patients undergoing PR program to determine the relationship between RV function and exercise tolerance. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):375-381)

Keywords: Ventricular Dysfunction, Right / rehabilitation; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive / rehabilitation; Echocardiography / methods; Strain, Speckle Tracking.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Murat Sunbul •

Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pendik. 34899, Istanbul – Turquia

E-mail: drmuratsunbul@gmail.com, dresraaydin@yahoo.com

Artigo recebido em 11/11/2017, revisado em 11/04/2018, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180123

Introdução

O ventrículo direito (VD) exerce um importante papel na morbidade e na mortalidade de pacientes com sinais e sintomas de doença cardiopulmonar.¹ Apesar de a ecocardiografia transtorácica bidimensional fornecer dados importantes sobre a anatomia e a função do VD, a complexa geometria, e a estrutura em forma de meia lua ao redor do ventrículo esquerdo dificultam sua avaliação.² Além disso, medidas por ecocardiografia transtorácica bidimensional convencional, incluindo análises de velocidade e de deslocamento, podem ser afetadas por movimento translacional do coração por variação na respiração. O novo método ecocardiográfico baseado na técnica de rastreamento de pontos (STE, do inglês *speckle tracking echocardiography*) avalia a deformação miocárdica em imagens em escala de cinza (modo-B) e pode ser usado para avaliar tanto a deformação (*strain*) miocárdica global como regional sem ser limitado pelo ângulo de feixe do método de Doppler.^{3,4}

Pacientes com doença respiratória crônica em estágio avançado apresentam sintomas graves apesar de um tratamento farmacológico adequado. A reabilitação pulmonar (RP) complementa o tratamento médico convencional, e parece atuar na redução da dispneia, aumentar o desempenho no exercício, e melhorar funções do VD.⁵ Atualmente, sabe-se que a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) está associada à alta mortalidade e morbidade por disfunção do VD.^{6,7}

A ecocardiografia transtorácica bidimensional foi usada em vários estudos para avaliação do VD de pacientes com doenças cardiopulmonares. No entanto, há dados relativamente limitados sobre a avaliação da função do VD por técnica de *strain* obtida por *speckle tracking* (*speckle tracking-derived strain*).^{8,9} Portanto, nosso objetivo foi analisar o uso da STE na avaliação da função global e regional do VD e o impacto do programa de RP sobre a função ventricular direita.

Métodos

Delineamento do estudo e participantes

Os indivíduos foram recrutados do hospital de pesquisa em medicina torácica *Sureyyapasa Chest Medicine and Thoracic Surgery Research and Training Hospital*, Istambul, Turquia. Foram incluídos 57 pacientes com DPOC moderada a muito grave (estádio II a IV segundo classificação da GOLD - Iniciativa Global para a doença pulmonar obstrutiva crônica, do inglês *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*). Seis pacientes foram excluídos das análises pela baixa qualidade dos registros ecocardiográficos. Nos demais pacientes, não foi possível analisar o segmento apical da parede livre do VD em 3 pacientes, e a região apical do septo em 2 pacientes.

Todos os pacientes tinham um diagnóstico prévio de DPOC sintomática. O grupo controle incluiu 32 voluntários saudáveis. Foram excluídos pacientes com disfunção sistólica do VE (fração de ejeção < 55%), doença valvular cardíaca importante, cardiomiopatia, história de doença arterial coronariana, cardiomiopatia, história de doença arterial coronariana, ou doença maligna. O estudo foi realizado segundo princípios da Declaração de Helsinki. O estudo foi

aprovado pelo comitê de ética local e todos os participantes assinaram termo de consentimento.

Pacientes adultos com DPOC e doença pulmonar sintomática controlada, admitidos no programa de RP ambulatorial, foram encaminhados por pneumologistas após uma avaliação clínica multidisciplinar (incluindo pneumologista, cardiologista, enfermeiro e fisioterapeuta) inicial. Antes de iniciar o programa de RP, foi adquirida a história médica dos pacientes e realizado exame físico. Medidas específicas registradas no início e no final do programa de RP incluíram o teste de caminhada de seis minutos (TC6M), escala de dispneia do mMRC (*modified Medical Research Council*), índice BODE – índice de massa corporal, grau de obstrução (FEV1), dispneia (escala mMRC), capacidade no exercício. O programa de RP consistiu de 2 sessões/dia por 6 dias/semana, durante 4 semanas. Cada sessão teve duração de 30 minutos e incluiu exercício de caminhada ou bicicleta (limitado por sintomas dos participantes).

Todos os TC6Ms foram realizados em superfície plana, em corredor fechado, sob temperatura controlada, seguindo instruções padronizadas.^{10,11} Dois TC6Ms e os testes ecocardiográficos foram realizados no início da pré-reabilitação e também após a reabilitação ao final do programa de RP devido ao possível efeito aprendido. O TC6M com melhor desempenho foi registrado e usado para análise. O delta (Δ)TC6M foi determinado pela diferença entre os resultados dos testes realizados antes após reabilitação. O efeito do TC6M após o programa de RP foi avaliado pelo índice BODE e o escore mMRC.

Ecocardiografia convencional e *speckle-tracking*

Todos os exames de ecocardiografia dos pacientes e controles saudáveis foram realizados de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia, utilizando-se um sistema de ultrassom (IE33, Philips Medical Systems, Andover, MA, US).¹² A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi estimada com base na velocidade máxima da regurgitação tricúspide, utilizando-se a equação simplificada de Bernoulli: $4 \times (\text{velocidade máxima da regurgitação tricúspide})^2 + \text{pressão atrial direita (PAD)}$. A PAD foi estimada com base no diâmetro da veia cava inferior e no índice de colabamento.² A excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE) é definida como a excursão total do anel tricúspide do final da diástole ao final da sístole, e é tipicamente medida no anel lateral utilizando o módulo M. O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), o tempo de contração isovolumétrica (TCIV), o índice de desempenho miocárdico (IDM) [calculado como $\text{TRIV} + \text{TCIV}$]/tempo de ejeção, e intervalos de tempo de ejeção foram medidos por Doppler pulsado ou por Doppler tecidual no anel lateral tricúspide. As frações de ejeção do VD e do VE dos métodos bidimensionais foram calculadas como $(\text{volume diastólico final} - \text{volume sistólico final})/\text{volume diastólico final}$.

Os princípios gerais do método bidimensional *speckle-tracking* foram descritos previamente.^{13,14} Foram obtidas imagens apicais quatro câmaras em escala de cinza e taxa de quadros de 70-80 quadros/s, o que parecem ser os parâmetros mais apropriados para se obter uma boa resolução temporal e definição espacial do VD lateral e da parede livre do VD. Na análise pós-processamento, a região de interesse foi obtida delimitando-se o endocárdio do VD ao nível do septo e a parede

livre em uma imagem estática ao final da sístole. Um programa automático calculou os deslocamentos dos pontos quadro a quadro na região de interesse ao longo do ciclo cardíaco. As curvas do *strain* longitudinal foram obtidas a partir de seis segmentos do VD – basal, medial e apical da parede livre e do septo. A curva do *strain* global do VD baseou-se na média das seis curvas regionais do *strain*, e curvas do *strain* longitudinal da parede lateral do VD foram obtidas repetindo-se as mesmas análises (Figura 1). A extensão da deformação do miocárdio (*strain* longitudinal global ou regional) foi expressa como porcentagem do encurtamento longitudinal na sístole em comparação ao encurtamento longitudinal na diástole para cada segmento de interesse. No dia seguinte, todas as análises foram repetidas duas vezes pelo mesmo observador, para avaliar a variabilidade intraobservador, a qual foi calculada como a diferença média entre as 10 medidas realizadas. Um segundo observador independente repetiu as análises para avaliação da variabilidade interobservador, calculada como a média de duas observações de todos os parâmetros. As variabilidades intraobservador e interobservador foram 5% e 7%, respectivamente.

Análise estatística

Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando-se um programa disponível comercialmente (SPSS 16.0 for Windows;

SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis foram investigadas por recursos visuais (histogramas, gráficos de probabilidade) e métodos analíticos (teste de Kolmogorov-Smirnov, teste de Shapiro-Wilk) para verificar se os dados apresentavam distribuição normal. No cálculo amostral, seriam necessários 46 pacientes com DPOC e 32 indivíduos saudáveis em cada grupo para detectar diferença de dois pontos na escala DAN, com poder de 80% e nível de significância de 1%. As variáveis categóricas são apresentadas em números e porcentagens, e os dados contínuos expressos em média $\pm$ desvio padrão. Uma vez que todas as variáveis apresentaram distribuição normal, coeficientes de correlações foram calculados pelo teste de Pearson, e comparações dos dados quantitativos pelo teste *t* para amostras pareadas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Em nosso estudo, foram incluídos 46 pacientes (idade média $60,8 \pm 10,2$ anos; 28 homens) com DPOC leve a muito grave, submetidos à RP, e 32 indivíduos saudáveis (idade média $58,5 \pm 8,9$ anos; 13 homens). As características basais são apresentadas na Tabela 1. Distribuições de sexo e idade foram similares entre os dois grupos. Segundo a classificação GOLD,

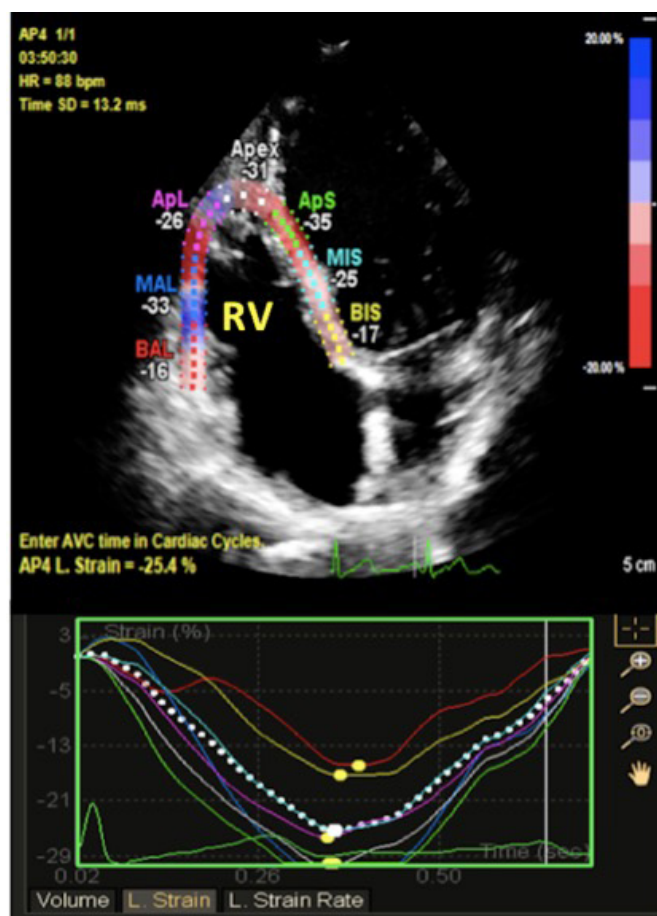


Figura 1 – Imagens bidimensionais representativas do strain ventricular direito. Corte apical de quatro câmaras pela técnica speckle tracking mostrando o strain longitudinal global e regional do ventrículo direito. L. Strain: strain longitudinal; L. Strain Rate: taxa de strain longitudinal.

Tabela 1 – Dados clínicos, resultados da ecocardiografia convencional, e *strain* ventricular em pacientes submetidos à reabilitação pulmonar e em indivíduos saudáveis

	Pacientes submetidos à reabilitação pulmonar (n: 46)	Indivíduos saudáveis controle (n: 32)	Valor de p
Idade (anos)	60,8 ± 10,2	58,5 ± 8,9	0,15
Sexo (masculino, %)	28(61%)	13(41%)	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,2 ± 8,4	27,9 ± 7,2	0,67
Frequência cardíaca (batimentos/min)	78 ± 12	80 ± 10	0,77
Estádios 2/3/4 classificação GOLD, n	22/18/7		
Diâmetro diastólico final basal do VD (mm)	38,1 ± 4,1	27,6 ± 3,5	< 0,001
Diâmetro longitudinal final do VD (mm)	74,2 ± 9,4	60,4 ± 6,4	< 0,001
Espessura da parede anterior do VD (mm)	4,35 ± 0,21	4,19 ± 0,31	0,82
Área sistólica final do AD (mm ²)	17,2 ± 2,9	12,9 ± 1,8	< 0,001
PSAP (mmHg)	46,7 ± 15,4	24,8 ± 10,5	< 0,001
TAPSE (mm)	16,6 ± 2,6	20,4 ± 3,1	< 0,001
IDM (Doppler tecidual)	0,58 ± 0,08	0,35 ± 0,05	< 0,001
Fração de ejeção do VD (%)	54,8 ± 4,9	56,3 ± 5,5	0,41
Fração de ejeção do VE (%)	57,7 ± 5,5	59,4 ± 4,4	0,34
Excursão sistólica por DTI-VD	12,9 ± 2,93	13,6 ± 3,06	0,38
<i>Strain</i> longitudinal da parede livre do VD (%)	18,1 ± 3,4	27,9 ± 3,6	< 0,001
<i>Strain</i> longitudinal global do VD (%)	20,4 ± 2,4	26,8 ± 3,2	< 0,001

Dados expressos em média ± desvio padrão ou porcentagens. Valores em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$). GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; DTI: Doppler tecidual; IDM: índice do desempenho miocárdico; VE: ventrículo esquerdo.

22 pacientes com DPOC foram classificados como estágio II, 18 como estado III, e 7 como estágio IV. Os pacientes com maior diâmetro do VD, área sistólica final do átrio direito, PSAP, IDM e menor TAPSE basais foram avaliados por ecocardiografia convencional em comparação aos controles saudáveis. Ainda, observaram-se diferenças significativas no *strain* longitudinal global do VD e no *strain* longitudinal da parede livre do VD entre os dois grupos.

Nas avaliações ecocardiográficas e do TC6M pós-reabilitação, houve melhora significativa nas medidas do VD pela técnica do *speckle tracking* (Tabela 2) e aumento no TC6M. Na avaliação por ecocardiografia transtorácica bidimensional, observaram-se diferenças na PSAP, no IDM e na TAPSE; contudo, somente o PSAP mostrou diferença estatisticamente significativa.

Observou-se relação direta do *strain* longitudinal da parede livre do VD com a distância percorrida no TC6M ($r = 0,58$; $p < 0,001$) e com o Δ TC6M ($r = 0,41$; $p = 0,04$) (Figura 2). Houve melhora no índice BODE e nos parâmetros MRC, com diferença estatisticamente significativa no índice BODE. Houve correlação estatisticamente significativa entre o *strain* longitudinal da parede livre do VD e o índice BODE ($r: 0,52$; $p < 0,001$).

Discussão

Em nosso estudo, avaliamos a disfunção do VD em pacientes com DPOC moderada a muito grave em

comparação a indivíduos saudáveis, bem como sua melhora após programa de RP. Mostramos que, para determinar uma melhora da função (tanto global como regional) do VD, a STE mostrou-se tão efetiva como a ecocardiografia bidimensional convencional. Além disso, observou-se relação direta do *strain* longitudinal global com a tolerância ao exercício determinada pelo TC6M e o índice BODE.

Apesar de os modelos prognósticos de DPOC atualmente disponíveis não incluírem função do VD, essa pode ser utilizada como desfecho substituto na determinação das taxas de mortalidade e de morbidade em várias doenças cardiopulmonares.^{15,16} Por outro lado, a avaliação do VD pode ser desafiador. A STE supera a maioria das limitações inerentes à ecocardiografia bidimensional convencional, uma vez que independe da translação cardíaca, e é independente de ângulo e da carga, o que permite uma quantificação precisa da função miocárdica. A STE também mostra se o desempenho reduzido do VD deve-se à disfunção global ou à disfunção da contração local.¹⁷ Ainda, a técnica identifica perdas sutis e localizadas na contratilidade, que não chegam a afetar a função sistólica global, mas tem implicações diagnósticas e prognósticas potenciais. O principal resultado do estudo de Focardi et al.,¹⁸ foi a maior correlação entre o *strain* longitudinal (global e da parede livre) do VD com a fração de ejeção do VD calculada por ressonância magnética cardíaca em comparação a índices ecocardiográficos convencionais. Entre os dois parâmetros, a maior acurácia diagnóstica e a maior correlação com a fração de ejeção medida por ressonância cardíaca magnética foram

Tabela 2 – Dados da ecocardiografia convencional e de strain ventricular em pacientes antes e após a reabilitação pulmonar

	Antes da reabilitação pulmonar (n:46)	3 meses após a reabilitação pulmonar (n:46)	Valor de p
Diâmetro diastólico final basal do VD (mm)	38,1 ± 4,1	37,7 ± 4,0	0,23
Diâmetro longitudinal final do VD (mm)	74,2 ± 9,4	73,5 ± 9,3	0,69
Espessura da parede anterior do VD (mm)	4,35 ± 0,21	4,22 ± 0,26	0,87
Área sistólica final do AD (mm ²)	17,22,9	16,9 ± 2,4	0,18
PSAP (mmHg)	46,7 ± 15,4	43,2 ± 16,3	0,03
TAPSE (mm)	16,6 ± 2,6	17,2 ± 3,1	0,09
IDM (Doppler tecidual)	0,58 ± 0,08	0,55 ± 0,07	0,09
Fração de ejeção do VD (%)	54,8 ± 4,9	55,2 ± 5,0	0,72
Fração de ejeção do VE (%)	57,7 ± 5,5	57,4 ± 5,2	0,57
Excursão sistólica por DTI-VD	12,9 ± 2,93	11,8 ± 3,06	0,47
Strain longitudinal da parede livre do VD (%)	18,1 ± 3,4	22,9 ± 3,7	< 0,001
Strain longitudinal global do VD (%)	20,4 ± 2,4	21,9 ± 2,9	< 0,001
Teste de caminhada de seis minutos (m)	326 ± 42,2	355 ± 57,1	< 0,001
Escore mMRC	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,7	0,14
Índice BODE	3,0 ± 2,1	2,8 ± 1,9	0,04

Dados expressos em média ± desvio padrão ou porcentagens. Valores em negrito indicam significância estatística ($p < 0,05$). VD: ventrículo direito; AD: átrio direito; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; DTI: Doppler tecidual; IDM: índice do desempenho miocárdico; VE: ventrículo esquerdo; mMRC: modified medical research council; BODE: índice de massa corporal, grau de obstrução (FEV1), escore de dispneia (escala mMRC), capacidade no exercício (teste de caminhada de seis minutos).

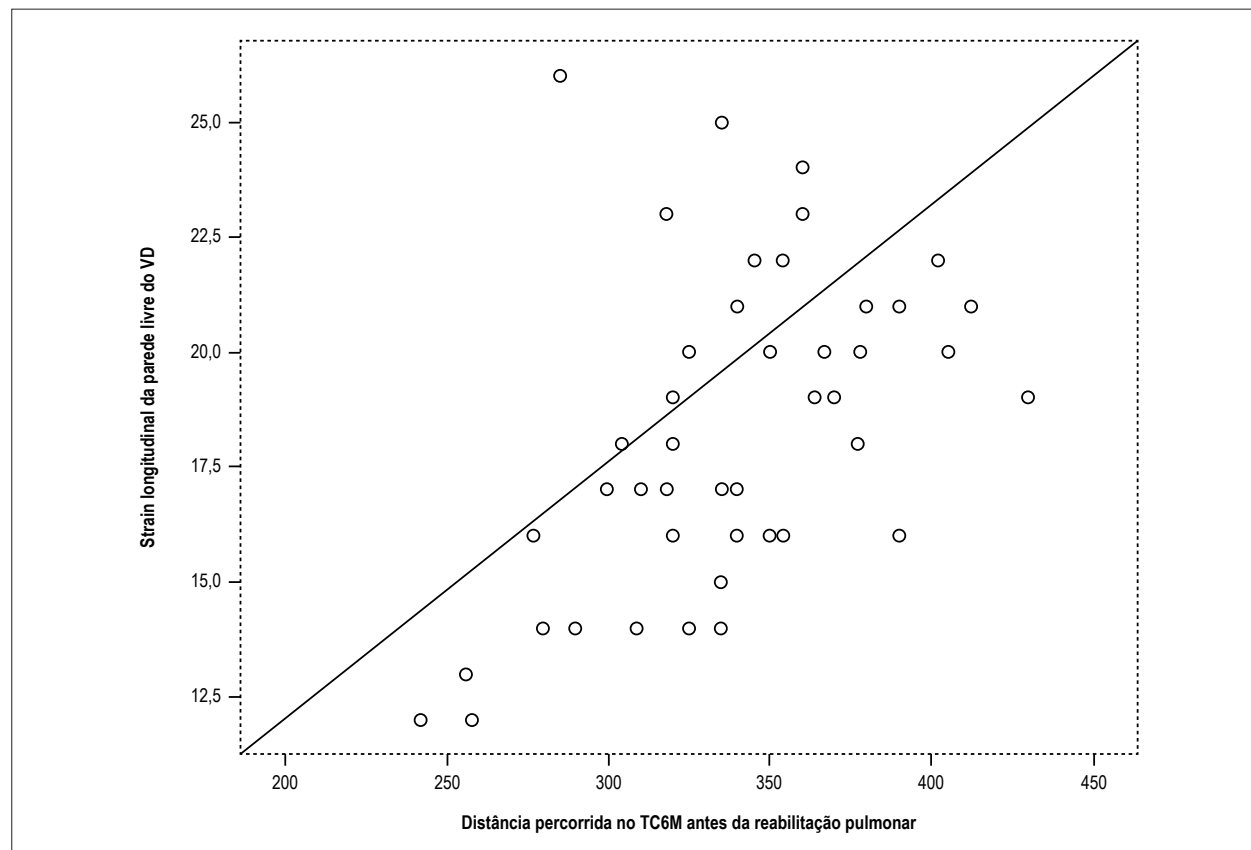


Figura 2 – Correlação entre strain longitudinal da parede livre do ventrículo direito e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) antes da reabilitação pulmonar ($r = 0,58$, $p < 0,001$). VD: ventrículo direito.

observadas para o *strain* longitudinal da parede livre do VD. Em nosso estudo, o *strain* longitudinal da parede livre do VD mostrou maior melhora que o *strain* longitudinal global do VD após o programa de RP, além de correlação estatisticamente significativa com índices de tolerância ao exercício dos pacientes, tais como distância percorrida no TC6M e índice de BODE. Esse resultado pode ser explicado pelo fato de a fina parede livre do VD contrair-se contra a baixa resistência pulmonar, levando à melhora significativa do *strain* após o declínio da resistência pulmonar alcançado pelo programa de RP. Por outro lado, o septo é constituído das mesmas fibras que formam o VE e suporta condições de sobrecarga no VD e de pós-carga do VE. No entanto, essa hipótese deve ser confirmada por outros estudos. Nós analisamos o septo como parte do VD; ele não pode ser considerado uma parte do VE, uma vez que seu encurtamento contribui para a fase de ejeção do VD, e qualquer disfunção em sua contratilidade reduz o desempenho do VD.^{14,19}

Devido à escassez dos dados, não foram estabelecidos limites de referência para o *strain* longitudinal do VD nas diretrizes mais recentes. Estudos recentes envolvendo STE tiveram como foco investigar a função do VD em pacientes com doença cardiopulmonar. Hardegree et al.,²⁰ mostraram que o *strain* longitudinal da parede livre do VD e a distância percorrida no TC6M aumentaram após o início da terapia medicamentosa em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP). Motoji et al.,²¹ mostraram que o *strain* longitudinal do VD < 19.4% indica alto risco de eventos cardiovasculares adversos em pacientes com HAP. Ainda, Guendouz et al.,²² relataram que um valor de *strain* longitudinal absoluto inferior a 21% em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva detecta pacientes com alto risco de eventos cardíacos adversos. Contudo, em nosso conhecimento, não existem estudos publicados utilizando STE para determinar disfunção do VD e sua melhora após um programa de RP em pacientes com DPOC.

O efeito do programa de RP sobre a função do VD em pacientes com DPOC foi explorado em estudos com ecocardiografia bidimensional. Caminiti et al.,⁸ mostraram que TAPSE $\leq$ 16 mm foi um indicador de uma menor distância percorrida no TC6M no basal, e na mudança na distância percorrida no teste em pacientes com DPOC submetidos à RP. De acordo com nossos resultados, a STE foi mais sensível na determinação de disfunção ventricular direita em comparação à ecocardiografia bidimensional. Em outro estudo baseado na ecocardiografia bidimensional, Tanaka et al.,²³ mostraram um aumento no IDM, bem como uma forte correlação entre o IDM e o escore de falta de ar do MRC em pacientes com DPOC. Nossos dados estão de acordo com esses estudos que analisaram a função ventricular direita de pacientes com DPOC por ecocardiografia bidimensional.

Limitações do estudo

Algumas limitações de nosso estudo merecem ser consideradas. A principal delas foi o pequeno tamanho da

nossa amostra. Outra limitação foi o fato de que o *strain* do VD foi avaliado apenas no corte de quatro câmaras dos seis segmentos do VD; no entanto, a função longitudinal do VD medida na câmara de entrada é responsável por 80% da função do VD.²⁴ Se tivéssemos acompanhado a população desse estudo, poderíamos ter investigado o impacto do programa de RP na função do VD, bem como na mortalidade e na morbidade. Finalmente, não comparamos nossos resultados com os obtidos por ressonância magnética cardíaca. No entanto, estudos prévios de *strain* do VE obtido por STE validaram o uso da ressonância magnética cardíaca. Ainda, apesar de a ressonância magnética ser considerada padrão ouro na avaliação do volume e da função do VD, o método tem como limitações seu custo e sua disponibilidade, além de ser considerado inviável de ser realizado após implante de marca-passo cardíaco.²⁵

Conclusão

Nosso estudo demonstrou que a função ventricular direita melhorou após o programa de RP em pacientes com DPOC. A STE parece ser tão efetiva como os parâmetros já bem estabelecidos da função do VD (i.e., TAPSE, fração de ejeção do VD, e IDM). A avaliação do *strain* global e regional do VD é uma ferramenta simples e efetiva na avaliação clínica de rotina de pacientes com DPOC para investigar a relação entre função do VD e tolerância ao exercício.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, obtenção de financiamento e redação do manuscrito: Kanar BG, Ozmen I, Yildirim EO, Ozturk M, Sunbul M; Análise e interpretação dos dados e análise estatística: Kanar BG, Sunbul M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Sunbul M.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Marmara University sob o número de protocolo 70737436-050.06.04. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Chen X, Tang S, Liu K, Li Q, Kong H, Zeng X, et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015;7(3):309-19.
2. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hui L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography: Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.
3. Rice JL, Stream AR, Fox DL, Geraci MW, Vandivier RW, Dorosz JL, et al. Speckle tracking echocardiography to evaluate for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2016; 13(5):595-600.
4. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, Gaudio C, Salsano F, Rosato E, et al. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(3):e001584.
5. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):19-38.
6. Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, Ahmad S, Gladwin M, Machado RF, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med.* 2010;104(12):1877-82.
7. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation.* 2007;116(25):2992-3005.
8. Caminiti G, Cardaci V, Conti V, D'Antoni V, Murugesan J, Battaglia D, et al. Right ventricular systolic dysfunction is related to exercise intolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2015;35(1):70-4.
9. Cuttica MJ, Shah SJ, Rosenberg SR, Orr R, Beussin L, Dematte JE, et al. Right heart structural changes are independently associated with exercise capacity in non-severe COPD. *PLoS One.* 2011; 6(12):e29069.
10. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
11. Caminiti G, Volterrani M, Murugesan J, Baratta P, D'Antoni V, Sposato B, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is related to performance at six minute walking test in patients with heart failure undergoing exercise training. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):91-2.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Erhand L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70.
13. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography – basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(2):133-48.
14. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol.* 2006;98(5):699-704.
15. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
16. Hilde JM, Skjorten I, Hansteen V, Melsom MN, Atar D, Hisdal J, et al. Assessment of right ventricular afterload in COPD. *COPD.* 2016;13(2):176-85.
17. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(8):823-31.
18. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16(1):47-52.
19. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1353-9.
20. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol.* 2013;111(1):143-8.
21. Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, Ryo K, Emoto N, Kawai H, et al. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. *Circ J.* 2013;77(3):756-63.
22. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Randé J, Guéret P, Monin JL, et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J.* 2012;76(1):127-36.
23. Tanaka Y, Hino M, Mizuno K, Gemma A. Evaluation of right ventricular function in patients with COPD. *Respir Care.* 2013;58(5):816-23.
24. Carlsson M, Ugander M, Heiberg E, Arheden A. The quantitative relationship between longitudinal and radial function in left, right, and total heart pumping in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(1):H636-44.
25. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation. *Circulation.* 2005;112(20):3149-56.



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

Avaliação Ventricular Direita com Ecocardiografia *Speckle Tracking* na DPOC após Programa de Reabilitação Pulmonar

Right Ventricular Evaluation with Speckle Tracking Echocardiography in COPD after a Pulmonary Rehabilitation Program

Djair Brindeiro Filho

Serviço de Ecocardiografia do Recife (SECOR) - Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Melhora da Função Ventricular Direita após Programa de Reabilitação Pulmonar em Pacientes com DPOC

Avaliada por Ecocardiografia *Speckle Tracking*

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é grave problema de saúde pública, e com frequência está relacionada ao tabagismo.¹ Nas fases avançadas da DPOC, a presença de HAP é uma consequência comum. A taxa de progressão de HAP na DPOC é normalmente lenta (um aumento de < 1 mmHg por ano). No entanto, a presença de HAP, mesmo moderada, é um forte preditor de mortalidade.² Durante os períodos estáveis da doença, o aumento da pressão arterial pulmonar média é geralmente leve a moderado. Entretanto, HAP grave ocasionalmente ocorre em pacientes com DPOC.³

Os parâmetros convencionais do eco bidimensional (2D) possibilitam uma avaliação razoável da Função do VD. Na década de 90, a utilização do Doppler tissular (DT) para medida do gradiente de velocidade intramiocárdica permitiu aferir a taxa de deformação do miocárdio e sua porcentagem (*strain rate* e *strain*). Há cerca de dez, anos a técnica do *speckle tracking*, baseada no rastreamento dos pontos que formam a imagem do eco bidimensional, possibilitou avaliar o *strain* miocárdico, sem a limitação do ângulo de insonação do sinal do DT.⁴ O *strain* por *speckle tracking* com o 2D (2D-STE) não só viabiliza a quantificação da função global do VD, mas também identifica perdas contráteis discretas e localizadas, fornecendo informações em relação aos mecanismos fisiopatológicos que conduzem à insuficiência ventricular direita.⁵ Em um grupo heterogêneo de pacientes, O *strain* longitudinal da parede lateral do VD mostrou uma forte correlação com a fração de ejeção do VD calculada pela ressonância cardíaca magnética.⁶ O pico do *strain* longitudinal

é um determinante prognóstico significativo em pacientes com HAP, e fornece valor incremental sobre outros conhecidos preditores clínicos e ecocardiográficos de mortalidade.⁷

Vários estudos já utilizaram a análise do 2D-STE em doentes com HAP crônica. Diversos autores defendem a utilização do método para avaliação seriada dos doentes com HAP, uma vez que o *strain* da parede livre do VD mostrou ser um preditor independente de deterioração clínica e mortalidade após a instituição da terapêutica médica.⁸ Apesar do 2D-STE ser amplamente utilizado em diversas condições clínicas, as Diretrizes para avaliação ecocardiográfica do VD afirmam ser altamente recomendável que outras medidas sejam incorporadas ao exame e ao relatório ecocardiográfico.⁹ Além de não existir valores de referência correntemente recomendados, o ST2D do VD pode ser influenciado pela qualidade da imagem, reverberação e outros artefatos.¹⁰

A literatura disponível mostra claramente o benefício do programa reabilitação pulmonar (RP). Estudo prospectivo randomizado demonstrou a eficácia do treinamento respiratório como tratamento adicional da HAP crônica grave.¹¹ Nessa edição, Kanar et al.,¹² avaliaram a função do VD com o 2D-STE em 46 pacientes com DPOC e 32 controles. Os autores compararam os valores do 2D-STE entre os dois grupos e dos pacientes, antes a após programa de reabilitação pulmonar. Os parâmetros convencionais do eco bidimensional e o 2D-STE mostraram correlação semelhante entre os pacientes com DPOC e os controles, mas o *strain* longitudinal do VD mostrou maior sensibilidade para investigar a relação entre a função do VD e a tolerância ao exercício. As principais limitações estão assinaladas no artigo. Não há informações se as medidas do 2D-STE foram feitas em apneia ou no mesmo momento da respiração pré e pós RP. Sendo o VD sensível às variações da pré-carga, os valores poderiam ser influenciados pela variação respiratória. De qualquer forma, está bem demonstrada a utilidade do ST2D na avaliação do VD na DPOC. Embora haja controvérsia sobre a eficácia dos programas de reabilitação pulmonar na HAP,¹³ os autores demonstraram, de forma original com o ST2D, que ocorre melhora do VD após a RP, criando novas perspectivas para o uso da RP em pacientes com DPOC.

Palavras-chave

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC); Ecocardiografia Bidimensional; Strain; Speckle Tracking; Reabilitação Pulmonar.

Correspondência: Djair Brindeiro Filho •

Av. Beira Mar, 2965/1201. CEP 54400-010, Piedade, Jaboatão dos Guararapes, PE - Brasil
E-mail: dbfpe@globo.com

DOI: 10.5935/abc.20180183

Referências

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd S. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256–76.
2. Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JC, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D109–D116.
3. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(2):189–94.
4. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Ferreira C. *Speckle Tracking* – A Contratilidade miocárdica em sintonia fina. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2010;23(3):46–54.
5. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):823–31.
6. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, Massoni A, De Vito R, Lisi M, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):47–52.
7. Haeck ML, Scherp tong RW, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):628–36.
8. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, Ryo K, Onishi T, Fukuya H, et al. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1101–8.
9. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Erhand L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–70.
11. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114(14):1482–9.
12. Kanar BG, Ozmen I, Yildirim EO, Ozturk M, Sunbul M. Right ventricular functional improvement after pulmonary rehabilitation program in patients with COPD determined by Speckle Tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):375–381.
13. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.



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

Análise da Deformação Atrial Direita na Amiloidose Cardíaca - Resultados de Ecocardiografia Tridimensional de Speckle-Tracking do Estudo MAGYAR-Path

Right Atrial Deformation Analysis in Cardiac Amyloidosis – Results from the Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study

Attila Nemes, Dóra Földeák, Péter Domsik, Anita Kalapos, Árpád Kormányos, Zita Borbényi, Tamás Forster

2nd Department of Medicine and Cardiology Center, Medical Faculty, Albert Szent-Györgyi Clinical Center, University of Szeged, Szeged - Hungria

Resumo

Fundamento: A amiloidose cardíaca (AC) de cadeias leves (AL) é caracterizada por depósitos fibrilares, que são compostos por cadeias leves de imunoglobulina monoclonal. O ventrículo direito é mais afetado pela AC-AL, e o comprometimento da sua função é preditor de um prognóstico pior.

Objetivos: Caracterizar as propriedades volumétricas e funcionais do átrio direito (AD) na AC-AL por ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking (3DSTE).

Métodos: Um total de 16 pacientes (idade média: $64,5 \pm 10,1$ anos, 11 homens) com AC-AL foram examinados. Seus resultados foram comparados aos de 15 controles saudáveis pareados por idade e gênero (idade média: $58,9 \pm 6,9$ anos, 8 homens). Todos os casos foram submetidos a Doppler bidimensional completo e 3DSTE. Um valor p bicaudal inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Diferenças significativas foram demonstradas em volumes do AD com respeito ao ciclo cardíaco. O total ($19,2 \pm 9,3\%$ vs. $27,9 \pm 10,7\%$, $p = 0,02$) e as frações ativas de esvaziamento atrial ($12,1 \pm 8,1$ vs. $18,6 \pm 9,8\%$, $p = 0,05$) foram significativamente menores nos pacientes com AC-AL. Picos de strain no AD em áreas globais ($16,7 \pm 10,3\%$ vs. $31,2 \pm 19,4\%$, $p = 0,01$) e segmentares médias ($24,3 \pm 11,1\%$ vs. $38,6 \pm 17,6\%$, $p = 0,01$), juntamente com alguns parâmetros de strain por áreas circunferenciais, longitudinais e segmentares, mostraram-se menores em pacientes com AC-AL. Strains globais longitudinais ($4,0 \pm 5,2\%$ vs. $8,2 \pm 5,5\%$, $p = 0,02$) e por área ($7,8 \pm 8,1$ vs. $15,9 \pm 10,3\%$, $p = 0,03$) na contração atrial e alguns parâmetros de circunferência e de strain por área na contração atrial foram menores em pacientes com AC-AL.

Conclusão: Foi possível demonstrar o aumento significativo dos volumes do AD e a deterioração de suas funções na AC-AL. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):384-391)

Palavras-chave: Amiloidose; Ecocardiografia Tridimensional / métodos; Humanos; Disfunção Ventricular Direita; Speckle-Tracking.

Abstract

Background: Light-chain (AL) cardiac amyloidosis (CA) is characterized by fibril deposits, which are composed of monoclonal immunoglobulin light chains. The right ventricle is mostly involved in AL-CA and impairment of its function is a predictor of worse prognosis.

Objectives: To characterize the volumetric and functional properties of the right atrium (RA) in AL-CA by three-dimensional speckle-tracking echocardiography (3DSTE).

Methods: A total of 16 patients (mean age: 64.5 ± 10.1 years, 11 males) with AL-CA were examined. Their results were compared to that of 15 age- and gender-matched healthy controls (mean age: 58.9 ± 6.9 years, 8 males). All cases have undergone complete two-dimensional Doppler and 3DSTE. A two-tailed p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Significant differences could be demonstrated in RA volumes respecting cardiac cycle. Total ($19.2 \pm 9.3\%$ vs. $27.9 \pm 10.7\%$, $p = 0.02$) and active atrial emptying fractions (12.1 ± 8.1 vs. $18.6 \pm 9.8\%$, $p = 0.05$) were significantly decreased in AL-CA patients. Peak global ($16.7 \pm 10.3\%$ vs. $31.2 \pm 19.4\%$, $p = 0.01$) and mean segmental ($24.3 \pm 11.1\%$ vs. $38.6 \pm 17.6\%$, $p = 0.01$) RA area strains, together with some circumferential, longitudinal and segmental area strain parameters, proved to be reduced in patients with AL-CA. Global longitudinal ($4.0 \pm 5.2\%$ vs. $8.2 \pm 5.5\%$, $p = 0.02$) and area ($7.8 \pm 8.1\%$ vs. $15.9 \pm 10.3\%$, $p = 0.03$) strains at atrial contraction and some circumferential and area strain parameters at atrial contraction were reduced in AL-CA patients.

Conclusion: Significantly increased RA volumes and deteriorated RA functions could be demonstrated in AL-CA. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):384-391)

Keywords: Amyloidosis; Echocardiography, Three Dimensional / methods; Humans; Ventricular Dysfunction, Right; Speckle-Tracking.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Attila Nemes •

Semmelweis street 8. 6725, Szeged – Hungria

E-mail: nemes@in2nd.szote.u-szeged.hu, attila.nemes.md@gmail.com

Artigo recebido em 02/10/2017, revisado em 11/04/2018, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180150

Introdução

A amiloidose sistêmica é uma doença rara causada pela deposição extracelular de fibrilas de proteína (amilóide), compostas de subunidades de várias proteínas séricas com baixo peso molecular (5 a 25 kD).¹ As fibrilas amilóides danificam progressivamente a estrutura e a função do tecido afetado, com sintomas clínicos variáveis.^{2,3} Para o diagnóstico de amiloidose, é necessária a biópsia do tecido afetado ou do tecido adiposo subcutâneo (abdominal) na maioria dos casos.⁴ A classificação da amiloidose depende do tipo de proteína precursora, incluindo: amiloidose adquirida por imunoglobulinas monoclonais de cadeias leves (AL), amiloidose por transtirretina (TTR) de tipo selvagem ou hereditária, amiloidose secundária adquirida (AA) e outros tipos raros. A mortalidade é especialmente alta na amiloidose de cadeias leves (AL).^{5,6}

Existem alguns sinais de alerta que podem chamar a atenção para a amiloidose, como síndrome nefrótica, infiltração tecidual, como macroglossia, doença respiratória, síndrome do túnel do carpo, sangramento, caquexia, doença hematológica, como mieloma múltiplo, e predisposição genética. Quanto aos sinais clínicos, a síncope é um fator de prognóstico ruim e ocorre com bastante frequência em pacientes com comprometimento cardíaco.⁷ O acometimento cardíaco na amiloidose varia de acordo com o tipo da doença.¹ A incidência real de amiloidose cardíaca (AC) não é conhecida com precisão e frequentemente é diagnosticada somente durante a autópsia.⁸ A insuficiência cardíaca geralmente ocorre na AC devido à combinação de diminuição da complacência miocárdica e da compressão das células miocárdicas. Essas alterações ocorrem devido à infiltração por depósitos de amilóide e podem levar à cardiomiopatia restritiva.¹ Arritmias, derrame pleural e pericárdico também podem ser detectados em alguns casos.^{4,9,10} Embora o ventrículo direito (VD) seja mais acometido na AC, os dados disponíveis sobre o acometimento do átrio direito (AD) são limitados.^{11,12} Portanto, o objetivo deste estudo foi caracterizar as propriedades volumétricas e funcionais do AD na AC-AL por meio da ecocardiografia tridimensional (3D) de speckle-tracking (3DSTE).

Métodos

População

Foram examinados 16 pacientes (idade média: $64,5 \pm 10,1$ anos, 11 homens) com AC-AL comprovada por biópsia. Seus resultados foram comparados aos de 15 controles saudáveis pareados por idade e gênero (idade média: $58,9 \pm 6,9$ anos, 8 homens). As características demográficas iniciais dos pacientes e controles são apresentadas na Tabela 1. A AC foi definida de acordo com o consenso, critérios e práticas atuais.^{6,13} Nenhum dos pacientes com AC-AL estava em tratamento com anticoagulantes, mas 2 deles receberam ácido acetilsalicílico. Cinco pacientes receberam β -bloqueadores, sete pacientes estavam recebendo inibidores da enzima conversora de angiotensina, e 11 pacientes tomaram diuréticos. A origem da biópsia foi a medula óssea em 3 pacientes, o tecido celular subcutâneo em 3 pacientes, o rim em 5 pacientes, o coração em 3 pacientes, o trato gastrointestinal em 4 pacientes e a glândula salivar em 1 paciente. Em 3 casos, amostras foram coletadas de mais de 1 órgão. Em 11 dos 16 pacientes com

AC-AL, o diagnóstico de mieloma múltiplo foi confirmado. Em 1 caso, não haviam informações disponíveis sobre o tratamento. Em todos os outros casos, foram administrados diferentes tipos de quimioterapia ou tratamento imunomodulador. Nenhum dos indivíduos saudáveis do grupo controle tinha fatores de risco cardiovascular ou doenças conhecidas ou recebeu qualquer medicação. Para avaliação cardiológica, foram realizados os seguintes exames: ecocardiografia bidimensional com Doppler (2D), ecodopplercardiograma, Doppler tecidual, 3DSTE e avaliação da porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) em todos os pacientes e controles. O presente estudo foi elaborado como parte do estudo *Motion Analysis of the heart and Great vessels by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in Pathological cases (MAGYAR-Path) Study*. Foi organizado para examinar alterações em parâmetros derivados do 3DSTE em diferentes distúrbios em comparação a controles saudáveis pareados, entre outros (*magyar* significa “húngaro” no idioma húngaro). O protocolo do estudo está em conformidade com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinque de 1975 (e versões atualizadas) e foi aprovado com antecedência pelo comitê de ética institucional local. Foi obtido o consentimento informado de cada sujeito.

Ecocardiografia bidimensional com Doppler

Imagens harmônicas 2D em escala de cinza foram realizadas em decúbito lateral utilizando um sistema de ultrassom disponível comercialmente (Artida™, Toshiba Medical Systems, Tóquio, Japão) equipado com um transdutor *phased-array* PST-30SBP de 1-5 MHz de banda larga. Durante a ecocardiografia 2D com Doppler, as dimensões das câmaras, os volumes e a fração de ejeção foram medidos de acordo com as recomendações.^{14,15} O grau de regurgitação mitral e tricúspide foi quantificado visualmente por ecocardiografia com Doppler colorido.

Ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking

Os conjuntos de dados ecocardiográficos 3D foram obtidos com o mesmo sistema de ultrassom Toshiba Artida com um transdutor *phased-array* 1-4 MHz PST-25SX matrix.¹⁶ Após a otimização do ajuste do ganho, foram registradas imagens com ângulos ampliados, nas quais 6 subvolumes em forma de cunha foram adquiridos ao longo de 6 ciclos cardíacos consecutivos durante uma única pausa respiratória. Foi utilizado o formato de dados bruto para análise posterior. O software 3D Wall Motion Tracking versão 2.7 (Toshiba Medical Systems, Tóquio, Japão) foi utilizado para quantificações do AD. Cada conjunto de dados 3D foi exibido em uma visualização em 5 planos: um corte apical de 4 câmaras (AP4CH), um corte apical de 2 câmaras (AP2CH) e 3 cortes de eixo curto em diferentes níveis do AD, da base ao ápice. O examinador, então, fixou marcadores nos cortes AP4CH e AP2CH; em cada plano, um marcador foi colocado no ápice (região superior) e dois outros marcadores foram colocados nas bordas do anel valvar tricúspide. No passo seguinte, o software detectou automaticamente o endocárdio e a análise de rastreamento de movimento da parede 3D foi realizada durante todo o ciclo cardíaco. Durante as avaliações, o apêndice do AD e as veias cavas foram excluídos da cavidade do AD (Figura 1).

Tabela 1 – Dados demográficos e bidimensionais ecocardiográficos iniciais em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
Fatores de risco			
Idade (anos)	64,5 ± 10,1	58,9 ± 6,9	0,08*
Sexo masculino (%)	11 (69)	8 (53)	0,47**
Hipertensão (%)	11 (69)	0 (0)	< 0,0001**
Diabetes mellitus (%)	1 (6)	0 (0)	0,46**
Hipercolesterolemia (%)	6 (38)	0 (0)	0,02**
Ecocardiografia bidimensional			
Diâmetro do AE (mm)	45,1 ± 6,7	36,6 ± 4,00	< 0,0001*
Diâmetro diastólico final do VE (mm)	47,1 ± 5,7	47,3 ± 3,2	0,93*
Volume diastólico final do VE (ml)	112,9 ± 31,9	104,9 ± 16,7	0,42*
Diâmetro sistólico final do VE (mm)	30,0 ± 5,3	30,4 ± 2,8	0,80*
Volume sistólico final do VE (ml)	41,7 ± 15,4	35,7 ± 6,9	0,11*
Septo interventricular (mm)	14,2 ± 1,9	10,4 ± 1,7	< 0,0001*
Parede posterior do VE (mm)	13,6 ± 1,7	10,4 ± 1,9	0,0003*
Fração de ejeção do VE (%)	61,5 ± 11,9	65,7 ± 4,8	0,21*
E/A	1,71 ± 1,08	1,00 ± 0,45	0,14*

AC: amiloidose cardíaca; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. Dados expressos como média ± desvio padrão ou números absolutos (porcentagem).

* Teste t de Student não pareado, ** teste do χ^2

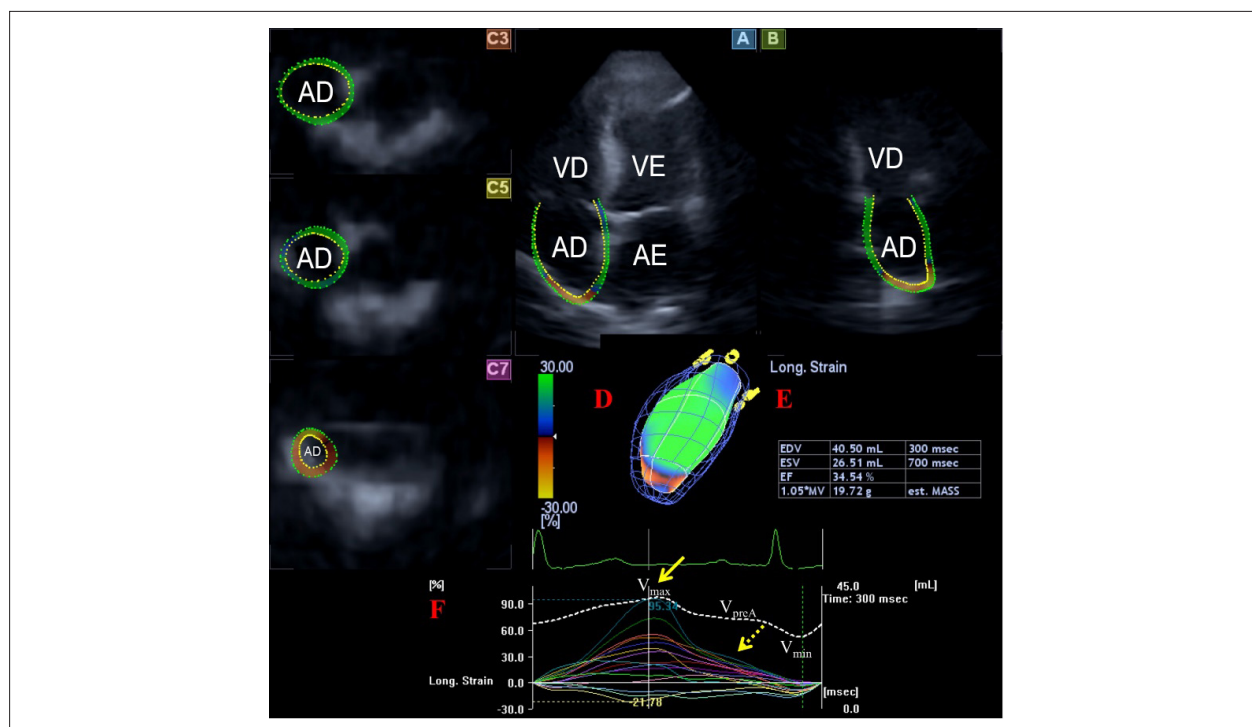


Figura 1 – Imagens do conjunto de dados tridimensional (3D) de volume total mostrando o átrio direito (AD): cortes apicais de quatro câmaras (A) e duas câmaras (B) e cortes de eixo curto nos níveis basal (C3), médio (C5) e superior (C7), juntamente com um modelo 3D virtual do AD (D vermelho) e com dados volumétricos de AD (E vermelho). Curvas de strain tempo-segmentais (longitudinais) de todos os 16 segmentos do AD (linhas coloridas) e uma curva tempo-global de variação do volume do AD, respeitando o ciclo cardíaco (linha tracejada branca) também são apresentadas (F vermelho). A seta amarela representa o pico de strain do AD, e a seta tracejada amarela representa o strain do AD na contração atrial. V_{max} , V_{min} e V_{preA} representam volumes máximos e mínimos de AD e volume do AD na contração atrial, respectivamente. VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; AD: átrio direito.

A partir dos conjuntos de dados ecocardiográficos 3D adquiridos, as curvas de volume tempo-globais do AD foram criadas, permitindo a medição dos volumes máximos ($V_{\max}$) e mínimos ($V_{\min}$) e do volume do AD antes da contração atrial (V_{preA}). $V_{\max}$ foi medido imediatamente antes da abertura da válvula tricúspide no final da sístole, enquanto $V_{\min}$ e V_{preA} foram medidos imediatamente antes do fechamento da válvula tricúspide na diástole final e no momento da onda P no ECG no início da diástole, respectivamente. As fases de reservatório sistólico e passiva diastólica (conduto) e esvaziamento ativo (bomba de reforço) da função do AD foram medidas a partir dos conjuntos de dados volumétricos do AD.¹⁷

Volumes sistólicos do átrio direito

- Volume Sistólico Atrial Total (TASV): $V_{\max} - V_{\min}$ (função de reservatório)
- Volume Sistólico Atrial Passivo (PASV): $V_{\max} - V_{\text{preA}}$ (função de conduto)
- Volume Sistólico Atrial Ativo (AASV): $V_{\text{preA}} - V_{\min}$ (função de bomba de reforço/contração ativa)

Frações de esvaziamento do átrio direito

- Fração de Esvaziamento Atrial Total: $\text{TASV}/V_{\max} \times 100$ (função de reservatório)
- Fração de Esvaziamento Atrial Passiva: $\text{PASV}/V_{\max} \times 100$ (função de conduto)
- Fração de Esvaziamento Atrial Ativa: $\text{AASV}/V_{\text{preA}} \times 100$ (função de bomba de reforço/contração ativa)

Curvas tempo-strain também podem ser criadas ao mesmo tempo a partir dos mesmos conjuntos de dados ecocardiográficos 3D. As áreas unidirecionais radial, longitudinal, circunferencial e complexa e strains 3D também podem ser medidos. Strains globais foram calculados pelo software, que considerou o AD inteiro, enquanto strains segmentares médios foram obtidos como a média dos strains de 16 segmentos. Uma curva de strain típica geralmente apresenta dois picos: o primeiro pico indica a fase de reservatório, e o segundo pico mostra as características da fase da bomba de reforço da função do AD.¹⁷

Análise estatística

Todas as variáveis contínuas foram apresentadas como média $\pm$ desvio padrão. Dados categóricos foram apresentados como frequências e porcentagens (%). As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste *t* de Student e teste do χ^2 , quando apropriado. O teste de Shapiro-Wilks foi usado para testar a distribuição normal em todos os conjuntos de dados. O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado quando necessário. Um valor *p* bicaudal $< 0,05$ foi considerado para indicar significância estatística. A reprodutibilidade das avaliações de AD derivadas de 3DSTE já foi confirmada em um estudo recente.¹⁷ Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software MedCalc (MedCalc, Inc., Mariakerke, Bélgica).

Resultados

Dados da ecocardiografia bidimensional com Doppler e NT-proBNP

O aumento significativo do diâmetro do átrio esquerdo, do septo interventricular (SIV) e da parede posterior do ventrículo

esquerdo (VE) foram demonstrados em pacientes com AC-AL em comparação com controles pareados (Tabela 1). Diferenças significativas foram detectadas entre pacientes com AC-AL e controles pareados na excursão sistólica do plano anular tricúspide ($16,7 \pm 3,1$ mm vs. $20,0 \pm 1,8$ mm, $p = 0,05$) e na alteração na área fracional do VD ($32,3 \pm 5,3\%$ vs. $39,2 \pm 3,5\%$, $p = 0,04$). Regurgitação mitral significativa ($\geq$ grau 3) não pôde ser detectada em nenhum dos pacientes ou controles. Apenas 1 paciente com AC-AL teve regurgitação tricúspide grau 4. O nível de NT-proBNP provou ser 9983 ± 11101 U/l em pacientes com AC-AL.

Dados da ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking

Diferenças significativas podem ser demonstradas em todos os volumes do AD, respeitando o ciclo cardíaco. As frações de esvaziamento atrial total e ativa foram significativamente menores nos pacientes com AC-AL, enquanto os volumes sistólicos de AD não diferiram entre os grupos examinados (Tabela 2). Os strains de área global e média segmentar mostraram-se reduzidos em pacientes com AC-AL em comparação com os controles pareados. Os strains circunferenciais segmentares, longitudinais e de área da região meio-atrinal, juntamente com alguns strains basais, mostraram-se reduzidos em pacientes com AC-AL (Tabelas 3-4). Strains globais longitudinais e de área na contração atrial foram prejudicadas em pacientes com AC-AL, juntamente com strains circunferenciais segmentares e de área da região meio-atrinal (Tabelas 5-6). Esses resultados podem sugerir prejuízo na função longitudinal e circunferencial do AD nas fases de reservatório e contração ativa. Alterações nos strains segmentares do AD podem sugerir não uniformidade da disfunção do AD nesses casos.

Discussão

Entre os vários tipos de amiloidose, a AL amiloidose é caracterizada por depósitos de fibrilas, que são compostos de cadeias leves de imunoglobulina monoclonal, e está principalmente associada a doenças do linfócito B, como plasmócitos clonais ou outras discrasias do linfócito B.¹⁸ O curso da doença pode ser progressivo em caso de acometimento cardíaco.¹⁹ A principal causa de morte em pacientes com amiloidose AL é o acometimento cardíaco que leva à insuficiência cardíaca ou arritmias, e é considerado um importante fator prognóstico. Sem apresentação cardíaca, a sobrevida é de 4 anos,²⁰ in some cases, em alguns casos, são apenas 8 meses.²¹

Em caso de acometimento cardíaco – é comum o espessamento ventricular concêntrico com envolvimento do VD – pode-se observar função biventricular com fração de ejeção normal ou quase normal e espessamento valvular.^{22,23} A aparência miocárdica salpicada ou granular é característica do depósito amilóide, mas a ausência desse fenômeno não é rara.² A deposição septal desproporcional pode simular cardiomiopatia hipertrófica com obstrução dinâmica da via de saída do VE. Trombos atriais são comuns, especialmente na AC-AL, e às vezes estão associados à fibrilação atrial. A disfunção diastólica é o sinal ecocardiográfico mais precoce, e muitas vezes pode ser detectada antes de qualquer sintoma clínico.^{24,25} A espessura diastólica final do SIV é de > 12 mm na ausência de qualquer outra causa de hipertrofia do VE quando há acometimento cardíaco.¹³ Na AC, a espessura da parede

Tabela 2 – Comparação de parâmetros volumétricos e funcionais do átrio direito derivados do 3DSTE em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
Volumes calculados			
Vmax (ml)	85,0 ± 40,2	43,0 ± 13,2	< 0,0001*
Vmin (ml)	69,8 ± 37,3	30,8 ± 9,2	< 0,0001*
VpreA (ml)	79,2 ± 41,0	38,2 ± 12,8	< 0,0001*
Volumes sistólicos			
VSAT (ml)	15,2 ± 9,2	12,2 ± 7,3	0,40*
VSAP (ml)	5,8 ± 5,1	4,8 ± 3,1	0,98*
VSAA (ml)	9,4 ± 8,6	7,4 ± 5,9	0,47*
Frações de esvaziamento			
FTEA (%)	19,2 ± 9,3	27,9 ± 10,7	0,02*
FEAP (%)	7,9 ± 8,0	11,5 ± 6,8	0,07*
FEAA (%)	12,1 ± 8,1	18,6 ± 9,8	0,05*

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; FEAA: fração de esvaziamento atrial ativa; VSAA: volume sistólico atrial ativo; FEAP: fração de esvaziamento atrial passiva; VSAP: volume sistólico atrial passivo; FTEA: fração total de esvaziamento atrial; VSAT: volume sistólico atrial total; Vmax: volume máximo do átrio direito; Vmin: volume mínimo do átrio direito; VpreA: volume do átrio direito antes da contração atrial. Dados expressos como média ± desvio padrão. * Teste t de Student não pareado.

Tabela 3 – Comparação dos parâmetros de pico globais do átrio direito e de pico segmentais do átrio direito derivados do 3DSTE em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
Pico de strain global			
SR (%)	-13,8 ± 8,8	-15,1 ± 7,2	0,52*
SC (%)	7,1 ± 5,7	10,7 ± 9,6	0,21*
SL (%)	14,4 ± 9,8	21,9 ± 9,3	0,18*
3DS (%)	-6,9 ± 6,2	-8,1 ± 4,8	0,55*
SA (%)	16,7 ± 10,3	31,2 ± 19,4	0,01*
Pico de strain segmental médio			
SR (%)	-17,1 ± 8,8	-18,9 ± 6,6	0,54*
SC (%)	12,2 ± 6,3	16,0 ± 9,2	0,19*
SL (%)	16,1 ± 9,3	24,2 ± 9,6	0,10*
3DS (%)	-11,5 ± 6,1	-12,6 ± 4,7	0,60*
SA (%)	24,3 ± 11,1	38,6 ± 17,6	0,01*

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; 3DS: strain tridimensional; SA: strain por área; SC: strain circunferencial; SL: strain longitudinal; SR: strain radial. Dados expressos como média ± desvio padrão. * Teste t de Student não pareado.

do VE não está correlacionada com o curso e o desfecho da doença.⁶ As medidas do VD, obtidas por imagem miocárdica com Doppler, podem identificar comprometimento precoce da função cardíaca ou estratificar o risco de morte em pacientes com AC-AL.²⁶ Constatou-se que o comprometimento da função do VD é um preditor de prognóstico de mortalidade precoce na AC-AL.²⁷ No entanto, a análise detalhada das alterações volumétricas e funcionais do AD associadas à AC-AL não foi documentada.

Com a ecocardiografia 2D, a avaliação do AD é limitada devido à dependência da visualização e às dificuldades

geométricas. Regularmente, o diâmetro e a área do AD são medidos no corte AP4CH.^{14,15} A ecocardiografia 3D é uma nova modalidade clínica que permite a medição precisa das alterações do volume fásico atrial.^{12,16,17} Além disso, várias propriedades funcionais, incluindo volumes sistólicos e frações de esvaziamento e strains em diferentes fases do ciclo cardíaco, podem ser medidas ao mesmo tempo a partir do mesmo conjunto de dados 3D, permitindo uma análise detalhada do AD durante o 3DSTE.^{16,17} No presente estudo, foi possível demonstrar o aumento dos volumes do AD em todas as fases, alterações nas frações de esvaziamento e strains caracterizando o reservatório sistólico, e as funções de bomba de reforço ativa tardia diastólica

Tabela 4 – Comparação dos parâmetros de strain segmentar do átrio direito derivados do 3DSTE em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
SR basal (%)	-16,3 ± 10,2	-16,8 ± 5,7	0,87*
SR mid (%)	-14,9 ± 7,7	-18,5 ± 7,9	0,21*
SR superior (%)	-21,7 ± 16,5	-22,5 ± 11,9	0,87*
SC basal (%)	10,2 ± 4,9	15,1 ± 7,2	0,03*
SC mid (%)	7,9 ± 5,7	13,1 ± 6,9	0,02*
SC superior (%)	21,8 ± 16,7	20,8 ± 21,9	0,53*
SL basal (%)	17,6 ± 8,6	24,4 ± 13,4	0,19*
SL mid (%)	18,0 ± 13,3	30,7 ± 13,1	0,01*
SL superior (%)	10,9 ± 10,5	16,8 ± 9,9	0,07*
3DS basal (%)	-11,6 ± 7,2	-11,2 ± 5,3	0,86*
3DS mid (%)	-9,6 ± 5,6	-12,0 ± 5,9	0,24*
3DS superior (%)	-14,3 ± 10,8	-15,4 ± 9,3	0,77*
SA basal (%)	19,9 ± 9,1	30,1 ± 12,7	0,02*
SA mid (%)	21,9 ± 15,9	41,0 ± 15,4	0,002*
SA superior (%)	34,4 ± 30,9	47,9 ± 48,3	0,66*

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; 3DS: strain tridimensional; SA: strain por área; SC: strain circunferencial; SL: strain longitudinal; SR: strain radial. Dados expressos como média ± desvio padrão. * Teste t de Student não pareado.

Tabela 5 – Comparação dos parâmetros de strain atrial direito global e segmentado derivados de 3DSTE na contração atrial em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor p
Strain global no momento da contração atrial			
SR (%)	-6,4 ± 6,7	-6,2 ± 6,1	0,93*
SC (%)	10,6 ± 11,9	7,8 ± 8,5	0,47*
SL (%)	4,0 ± 5,2	8,2 ± 5,5	0,02*
3DS (%)	-2,8 ± 4,9	-3,6 ± 4,4	0,62*
SA (%)	7,8 ± 8,1	15,9 ± 10,3	0,03*
Strain segmental médio no momento da contração atrial			
SR (%)	-8,5 ± 6,0	-8,5 ± 4,8	0,99*
SC (%)	5,3 ± 6,2	8,6 ± 7,3	0,10*
SL (%)	6,5 ± 4,0	9,0 ± 5,7	0,20*
3DS (%)	-5,3 ± 4,6	-6,2 ± 4,5	0,57*
SA (%)	11,2 ± 6,8	17,2 ± 12,3	0,11*

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; 3DS: strain tridimensional; SA: strain por área; SC: strain circunferencial; SL: strain longitudinal; SR: strain radial. Dados expressos como média ± desvio padrão. * Teste t de Student não pareado.

do AD. Esses achados poderiam ser explicados pela infiltração da parede atrial por fibrilas amiloides, insuficiência cardíaca esquerda e/ou direita, efeitos de fatores de risco cardiovascular, motivos hemodinâmicos, fibrose local ou edema. Em um estudo recente, a disfunção severa do AE pôde ser demonstrada na AC-AL. Portanto, o papel das interações entre AE-AD também não pôde ser excluído.²⁸ As análises de strain segmentar do AD mostraram diferenças regionais do AD, sugerindo suas diferentes

contribuições para a (des)função do AD, conforme mencionado anteriormente (não uniformidade da disfunção do AD). Mais estudos são necessários para confirmar nossos achados em uma população maior, comparando os resultados com outras doenças que apresentem também hipertrofia do VE. Também deve ser examinado se o padrão de disfunção do AD demonstrado é específico ou não para a AC-AL e se tem ou não um valor diagnóstico ou prognóstico.

Tabela 6 – Comparação dos parâmetros de pico globais e segmentados de strain do átrio direito derivados do 3DSTE no momento da contração atrial em pacientes com amiloidose cardíaca e controles pareados

	Pacientes com AC-AL (n = 16)	Controles (n = 15)	valor
SR basal (%)	-9,6 ± 9,4	-8,5 ± 5,7	0,72*
SR mid (%)	-7,2 ± 5,5	-7,5 ± 4,5	0,89*
SR superior (%)	-9,0 ± 8,2	-10,2 ± 7,5	0,67*
SC basal (%)	4,6 ± 4,4	10,1 ± 10,5	0,07*
SC mid (%)	3,6 ± 4,4	8,4 ± 6,2	0,02*
SC superior (%)	10,6 ± 11,9	7,4 ± 9,8	0,42*
SL basal (%)	7,7 ± 4,0	8,9 ± 6,3	0,53*
SL mid (%)	6,8 ± 6,9	10,6 ± 7,3	0,12*
SL superior (%)	4,1 ± 5,7	7,0 ± 7,7	0,20*
3DS basal(%)	-5,4 ± 7,0	-6,0 ± 5,2	0,81*
3DS mid(%)	-4,2 ± 4,1	-6,0 ± 4,5	0,27*
3DS superior (%)	-6,8 ± 6,9	-7,1 ± 6,5	0,90*
SA basal (%)	9,9 ± 5,4	16,0 ± 10,6	0,06*
SA mid (%)	9,4 ± 9,1	18,2 ± 12,4	0,03*
SA superior (%)	15,9 ± 19,8	17,2 ± 22,3	0,87*

3DSTE: ecocardiografia tridimensional de speckle-tracking; AC: amiloidose cardíaca; 3DS: strain tridimensional; SA: strain por área; SC: strain circunferencial; SL: strain longitudinal; SR: strain radial. Dados expressos como média ± desvio padrão. * Teste t de Student não pareado.

Limitações

O número limitado de pacientes com AC-AL é uma das limitações mais importantes do estudo. No entanto, a amiloidose comprovada por biópsia com acometimento cardíaco é uma doença rara. Embora o septo atrial faça parte de ambos os átrios, foi considerado como parte do AD neste estudo.

Conclusões

O aumento significativo dos volumes do AD e a deterioração das funções do AD podem ser demonstrados na AC-AL – teoricamente, devido à infiltração da parede atrial por fibrilas amiloides – mas outras causas, incluindo razões hemodinâmicas, não podem ser excluídas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nemes A, Földeák D, Domsik P, Kalapos A, Kormányos A, Borbényi Z, Forster T; Obtenção de dados e análise e interpretação dos dados: Nemes A, Domsik P, Kalapos A; Análise estatística: Nemes A, Kormányos A; Obtenção de financiamento, Redação do

manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nemes A, Földeák D.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da University of Szeged sob o número de protocolo 71/2011. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

- Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011;97(1):75-84.
- Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):e000364.
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid*. 2007;14(3):179-83.
- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112(13):2047-60.
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, et al. Amyloid fibril protein nomenclature - 2002. *Amyloid*. 2002;9(3):197-200.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-1212.
- Chamathi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1997;80(9):1242-5.
- Gutierrez PS, Fernandes F, Mady C, Higuchi Mde L. Clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings in significant cardiac amyloidosis detected only at necropsy: comparison with cases diagnosed in life. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(3):191-6.
- Brodarick S, Paine R, Higa E, Carmichael KA. Pericardial tamponade, a new complication of amyloid heart disease. *Am J Med*. 1982;73(1):133-5.
- Navarro JF, Rivera M, Ortuno J. Cardiac tamponade as presentation of systemic amyloidosis. *Int J Cardiol*. 1992;36(1):107-8.
- Rai AB, Lima E, Munir F, Faisal Khan A, Waqas A, Bughio S, et al. Speckle tracking echocardiography of the right atrium: the neglected chamber. *Clin Cardiol*. 2015;38(11):692-7.
- Peluso D, Badano LP, Muraru D, Dal Bianco L, Cucchini U, Kocabay G, et al. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(11):1106-14.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005;79(4):319-28.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
- Rudski LG, Lai WW, Afila J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
- Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Forster T. [Three-dimensional speckle-tracking echocardiography -- a further step in non-invasive three-dimensional cardiac imaging]. *Orv Hetil*. 2012;153(40):1570-7.
- Nemes A, Havasi K, Domsik P, Kalapos A, Forster T. Evaluation of right atrial dysfunction in patients with corrected tetralogy of Fallot using 3D speckle-tracking echocardiography. Insights from the CSOGRAD Registry and MAGYAR-Path Study. *Herz*. 2015;40(7):980-8.
- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
- Urbano-Moral JA, Gangadharamurthy D, Comenzo RL, Pandian NG, Patel AR. Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography in light chain cardiac amyloidosis: examination of left and right ventricular myocardial mechanics parameters. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(8):657-64.
- Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006;108(8):2520-30.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3751-7.
- Patel AR, Dubrey SW, Mendes LA, Skinner M, Cupples A, Falk RH, et al. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am J Cardiol*. 1997;80(4):486-92.
- Porciani MC, Lilli A, Perfetto F, Cappelli F, Massimiliano Rao C, Del Pace S, et al. Tissue Doppler and strain imaging: a new tool for early detection of cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2009;16(2):63-70.
- Tsang W, Lang RM. Echocardiographic evaluation of cardiac amyloid. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(3):272-6.
- Bellavia D, Pellikka PA, Abraham TP, Al-Zahrani GB, Dispenzieri A, Oh JK, et al. Evidence of impaired left ventricular systolic function by Doppler myocardial imaging in patients with systemic amyloidosis and no evidence of cardiac involvement by standard two-dimensional and Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1039-45.
- Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, Scott CG, Al-Zahrani GB, Grogan M, et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary systemic (AL) amyloidosis: a 5-year cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(8):680-9.
- Szczygieł JA, Wieczorek PZ, Drozd-Sokołowska J, Michałek P, Mazurkiewicz Ł, Legatowicz-Koprowska M, et al. Impaired right ventricular function as a predictor of early mortality in patients with light-chain cardiac amyloidosis assessed in a cardiology department. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(12):854-64.
- Földeák D, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Piros GÁ, Ambrus N, et al. Left atrial dysfunction in light-chain cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy - A comparative three-dimensional speckle-tracking echocardiographic analysis from the MAGYAR-Path Study. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(12):905-13.



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

Speckle Tracking Ecocardiografia Tridimensional na Amiloidose: Uma Nova Avaliação para uma Doença Rara

Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Amyloidosis: A New Assessment Method for a Rare Disease

Brivaldo Markman Filho

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Análise da Deformação Atrial Direita na Amiloidose Cardíaca - Resultados de Ecocardiografia Tridimensional de Speckle-Tracking do Estudo MAGYAR-Path

O depósito das imunoglobulinas no miocárdio caracteriza o acometimento cardíaco da amiloidose (AC).¹ A infiltração fibrilar, que pode ocorrer em todas as cavidades do coração, leva ao fenótipo de cardiomiopatia restritiva, com mecanismos fisiopatológicos complexos, e que resultarão no diagnóstico sintromático de insuficiência cardíaca congestiva.² Na maior parte dos casos, a disfunção diastólica é predominante, podendo ser acompanhada ou não de graus variáveis de disfunção sistólica, nas fases mais avançadas da doença. O remodelamento atrial por infiltração amiloide, pode contribuir para a redução do débito cardíaco por meio da contração atrial telediastólica insuficiente ou inexistente.³ O surgimento de instabilidade elétrica atrial, culminando com fibrilação atrial, sinaliza a piora sintomática e o prognóstico reservado desses pacientes.⁴

Historicamente, as cavidades direitas do coração têm sido negligenciadas nas avaliações ecocardiográficas. Possivelmente, a complexa morfologia do ventrículo direito (VD) contribuiu para a falta de dados reproduzíveis em termos de planos de corte ecocardiográficos, diferentemente do ventrículo esquerdo (VE).⁵ O desenvolvimento da ecocardiografia tridimensional (3DE) permitiu o cálculo dos volumes e função ventricular direitas de modo mais acurado nas diversas patologias com envolvimento desta câmara.⁶

No tocante à importância da avaliação do átrio direito (AD), já foi demonstrada a relação entre o aumento de sua área e desfechos clínicos adversos.⁷⁻⁹ No entanto, sua forma assimétrica, acentuada pela ocorrência de remodelamento observado nos casos de AC, limita a avaliação precisa de seu volume por meio da ecocardiografia bidimensional (2DE).⁶ Por outro lado, a utilização da ecocardiografia tridimensional (3DE) supera essas limitações, permitindo não somente a avaliação precisa das alterações de volume atrial direito, como também a descrição detalhada de seu tamanho e função.⁹

Nesse contexto, o estudo de Nemes et al.,¹⁰ vem preencher lacuna no que se refere ao uso da 3DE na

avaliação do AD para o diagnóstico de AC. Os autores observaram aumento significativo do diâmetro do átrio esquerdo, das espessuras do septo interventricular e da parede posterior do VE, além de disfunção sistólica do VD, nos pacientes com amiloidose cardíaca de cadeia leve (AC-AL), em comparação com controles saudáveis. Esses achados, compatíveis com doença cardíaca restritiva, encontram-se descritos anteriormente na AC.² Na avaliação do AD por meio da *Speckle Tracking* ecocardiografia tridimensional (3DSTE), observaram aumento dos volumes atriais e frações menores de esvaziamento atrial total e ativo nos pacientes com AC-AL, em relação ao grupo controle. Adicionalmente, segundo os autores, os achados de valores reduzidos do pico do *strain* global e de área segmentar, do *strain* circunferencial em diversos níveis, além de alterações do *strain* longitudinal e de área na contração atrial, sugerem comprometimento longitudinal e circunferencial na função do AD nas suas fases de reservatório e contração ativa, bem como disfunção atrial não uniforme. Embora os autores não tenham conseguido demonstrar diferença em relação ao volume ejetado de AD quando comparado aos controles saudáveis, descrevem a importância de se mensurar as frações de esvaziamento de AD e dos valores do *strain* para o adequado diagnóstico de AC-AL.

Kado et al.,¹¹ estudaram o *strain* longitudinal nas cavidades cardíacas visando verificar se a alteração em uma determinada cavidade teria valor prognóstico superior aos parâmetros ecocardiográficos tradicionais para a ocorrência de eventos cardíacos adversos. Foi observada a relevância prognóstica das alterações do *strain* nas quatro cavidades, bem como o *strain* longitudinal do AD foi capaz de diferenciar a AC-AL da cardiomiopatia hipertrófica não obstrutiva.

O desenho do estudo de Nemes et al.,¹⁰ entretanto, não permitiu concluir se as alterações descritas por meio da 3DSTE seriam específicas da AC-AL ou poderiam ser observadas em outro tipo de cardiomiopatia infiltrativa/restritiva. Por outro lado, nos chama atenção para a necessidade de uma avaliação mais detalhada do lado direito do coração, independentemente da enfermidade subjacente investigada.

Por fim, o surgimento de inovações no âmbito da ecodopplercardiografia, que ocorrem sempre no sentido de melhorar ou refinar o diagnóstico, bem como tornar precoce o início da terapia na AC-AL para prevenção de desfechos clínicos adversos, não deve subestimar os achados ecocardiográficos tradicionais já bem estabelecidos na avaliação da doença.

Palavras-chave

Amiloidose de Cadeia Leve de Imunoglobulina; Cardiomiopatia Restritiva/fisiopatologia; Ecocardiografia Tridimensional; Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Brivaldo Markman Filho •

Av. Visconde de Jequitinhonha, 2544/1902. CEP 51130-020, Recife, PE – Brasil
E-mail: brivaldomarkman@uol.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180182

Referências

1. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12:91-102.
2. Mohthy D, Damy T, Cosnay P, Echahidi M, Casset-Senon D, Viot P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013; 106(10):528-40.
3. Mohthy D, Petitalot V, Magne J, Fadel BM, Boulogne C, Rouabhia D, et al. Left atrial function in patients with light chain amyloidosis: a transthoracic 3D speckle tracking imaging study. *J Cardiol*. 2017; 71(4):419-27.
4. Park J, Lee SH, Lee JS, Park JH, Joung B, Lee M-H, et al. High recurrence of atrial fibrillation in patients with high tissue atrial natriuretic peptide and amyloid levels after concomitant maze and mitral valve surgery. *J Cardiol*. 2016; 69(1):345-52.
5. Rudski LG, Lai WW, Afzal J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography, endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(7):685-713.
6. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13(1):1-46.
7. Sallach JA, Tang WHW, Borowski AG, Tong W, Porter T, Martin MG, et al. Right atrial volume index in chronic systolic heart failure and prognosis. *J Am Coll Cardiol Imaging*. 2009; 2(5):527-34.
8. Rai ABS, Lima E, Munir F, Khan AF, Waqas A, Bughio S, et al. Speckle tracking echocardiography of the right atrium: the neglected chamber. *Clin Cardiol*. 2015; 38(11):692-97.
9. Peluso D, Badano L, Muraru D, Dal Bianco L, Cuccini U, Kocabay G, et al. Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013; 14(11):1106-14.
10. Nemes A, Foldeák D, Domsik P, Kalapos A, Kormányos Á, Borbényi Z, et al. Right atrial deformation analysis in cardiac amyloidosis – results from the three dimensional speckle tracking echocardiographic MAGIAR-Path Study. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):384-391.
11. Kado Y, Obokata M, Nagata Y, Ishizu T, Addetia K, Aonuma K, et al. Cumulative burden of myocardial dysfunction in cardiac amyloidosis assessed using four chamber cardiac Strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(11):1092-9.



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

Avaliação da Intensidade de Sangramento de Procedimentos Odontológicos em Pacientes Anticoagulados com Varfarina ou Dabigatran

Evaluation of the Bleeding Intensity of Patients Anticoagulated with Warfarin or Dabigatran Undergoing Dental Procedures

Marcus Vinicius Santos Andrade,^{1,2,3} Luciana Azevedo Prata Andrade,^{2,3} Alan Freitas Bispo,³ Luana de Alencar Freitas,³ Milena Quadros Sampaio Andrade,¹ Gilson Soares Feitosa,^{1,2} Gilson Soares Feitosa-Filho^{1,2}

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública,¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia,² Salvador, BA - Brasil

Centro de Referência em Doenças Cardiovasculares - Dr. Adriano Pondé,³ Salvador, BA - Brasil

Resumo

Fundamento: Distúrbios tromboticos permanecem como uma das principais causas de morte no mundo ocidental. A dabigatran surgiu como alternativa à varfarina para a anticoagulação no tratamento da fibrilação atrial (FA). O risco associado a eventos hemorrágicos com a sua utilização foi documentado em vários ensaios clínicos randomizados, mas nenhum grande estudo analisou detalhadamente o risco de hemorragia durante a extração dentária e em outros procedimentos odontológicos que envolvam sangramentos.

Objetivo: Em indivíduos submetidos a procedimentos odontológicos, avaliar a intensidade de sangramento com o uso de dabigatran em comparação ao uso de anticoagulante oral antagonista da vitamina K (varfarina).

Métodos: Estudo prospectivo, controlado, unicêntrico, observador único. Pacientes com diagnóstico de FA não valvar atendidos em um centro de referência em cardiologia e com indicação de anticoagulação que necessitavam de tratamento odontológico para exodontia única ou múltipla, estando em uso de varfarina ou dabigatran e avaliados até sete dias pós-exodontia. Foram avaliados os efeitos sobre: tempo de sangramento entre o início e o fim da sutura e hemostasia completa; sangramento antes do procedimento, após 24 e 48 horas, 7 dias, durante e após a remoção da sutura (tardio), sendo considerado como estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$.

Resultados: Foram avaliados 37 indivíduos, sendo 25 no grupo varfarina e 12 no dabigatran. Idade, sexo, peso, altura, pressão arterial, cor, escolaridade, renda familiar e comorbidades foram semelhantes nos dois grupos. Em relação ao sangramento 24 horas após o procedimento, ninguém do grupo dabigatran apresentou sangramento, que esteve presente em 32% do grupo varfarina ($p = 0,028$). Não houve diferenças entre os grupos em relação às outras variáveis analisadas.

Conclusões: Os dados deste estudo permitem sugerir que, em indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, não há diferença estatisticamente significativa na intensidade de sangramento em uso de dabigatran em comparação ao uso de varfarina. Há uma menor frequência de sangramento 24 horas após o procedimento nos indivíduos em uso de dabigatran. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):394-399)

Palavras-chave: Hemorragia/complicações; Anticoagulantes; Procedimentos Cirúrgicos Bucais; Tempo de Sangramento; Varfarina; Dabigatran.

Abstract

Background: Thrombotic disorders remain one of the leading causes of death in the Western world. Dabigatran appeared as an alternative to warfarin for anticoagulation in the treatment of atrial fibrillation (AF). The risk associated with bleeding due to its use has been documented in several randomized clinical trials, but no large study has examined in detail the risk of bleeding during dental extraction and other dental procedures involving bleeding.

Objective: To compare the intensity of bleeding in individuals taking dabigatran or vitamin K antagonist (warfarin) and undergoing dental procedures.

Methods: Prospective, single-center, controlled study with one single observer. Patients diagnosed with nonvalvular AF, on warfarin or dabigatran, cared for at a cardiology referral center, and requiring single or multiple dental extractions, were evaluated up to seven days post-extraction. The following outcomes were assessed: bleeding time between the beginning and the end of suture and complete hemostasis; bleeding before the procedure, after 24 hours, 48 hours, 7 days, during and after suture removal (late); $p < 0.05$ was defined as of statistical relevance.

Results: We evaluated 37 individuals, 25 in the warfarin group and 12 in the dabigatran group. Age, sex, weight, height, blood pressure, color, schooling, family income and comorbidities were similar between the two groups. Regarding bleeding after 24 hours of the procedure, no one in the dabigatran group had bleeding, whereas 32% in the warfarin group had documented bleeding ($p = 0.028$). The other variables analyzed did not differ between the groups.

Conclusions: This study suggests that, regarding dental extraction, there is no statistically significant difference in the intensity of bleeding of patients taking dabigatran as compared to those taking warfarin. Bleeding 24 hours after the procedure was less frequent among patients on dabigatran. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):394-399)

Keywords: Hemorrhage/complications; Anticoagulants; Oral Surgical Procedures; Bleeding Time; Warfarin; Dabigatran.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Marcus Vinicius Santos Andrade •

Hospital Santa Izabel - Diretoria de Ensino e Pesquisa - Praça Cons. Almeida Couto, 500. CEP 40050-410, Nazaré, Salvador, BA - Brasil

E-mail: mvandrade@cardiol.br, marcuscario@hotmail.com

Artigo recebido em 22/01/2018, revisado em 21/03/2018, aceito em 25/04/2018

Introdução

Distúrbios trombóticos permanecem como uma das principais causas de morte no mundo ocidental. Vários tratamentos com anticoagulantes têm sido utilizados, incluindo heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, fondaparinux, antagonistas da vitamina K (varfarina) e os novos anticoagulantes orais (NOACs), como apixabana, dabigatrana e rivaroxabana.¹ Nos Estados Unidos da América (EUA) e no mundo, a varfarina é a principal droga anticoagulante utilizada há mais de cinco décadas. Estima-se que cerca de dois milhões de pessoas nos EUA estejam em uso e que aproximadamente 300.000 novas prescrições ocorram a cada ano.²

Apesar da eficácia comprovada, os antagonistas da vitamina K apresentam limitações na prática clínica, como interação medicamentosa e alimentar, ampla variabilidade na resposta à anticoagulação, início lento de efeitos terapêuticos, necessidade de monitorização da resposta terapêutica através do Tempo de Protrombina (TP) e da Razão Normalizada Internacional (RNI) e uma faixa terapêutica estreita.³ Com base nas limitações da utilização da varfarina aliada à falta de eficiência nas taxas de anticoagulação na prática clínica, estudos avaliando os NOACs foram planejados e conduzidos durante os últimos anos.

Recentemente, NOACs foram desenvolvidos e avaliados apropriadamente em estudos de fase 2 e 3, com clara demonstração de eficácia e de segurança. Alguns agentes são inibidores de fator IIa (inibidor da trombina), como dabigatrana, e outros são inibidores de fator Xa, como apixabana, rivaroxabana e edoxabana. Pacientes com fibrilação atrial (FA) estão sob elevado risco de acidente vascular cerebral (AVC). A varfarina e outros antagonistas da vitamina K são altamente eficazes, reduzindo o risco de AVC em aproximadamente dois terços dos casos; no entanto, o uso dos mesmos traz as limitações já descritas acima. Recentemente, os NOACs demonstraram ser equivalentes ou superiores à varfarina na prevenção de AVC ou embolia sistêmica.⁴

O etexilato de dabigatrana, um inibidor direto da trombina, administrado por via oral, tem uma meia-vida plasmática de 12 a 17 horas e não requer monitoramento da RNI. No estudo RE-LY,⁵ que comprovou a não inferioridade e a eficácia desse NOAC em comparação à varfarina, cerca de 10% dos pacientes que participaram do estudo precisaram realizar procedimentos dentários.⁵ Estudos de subgrupos do RE-LY evidenciaram taxas semelhantes de sangramento periprocedimento em ambos os grupos, com maior benefício para o grupo dabigatrana em casos de sangramentos maiores devido à rápida reversão do efeito da droga. Por tudo isso, a dabigatrana surgiu como alternativa à varfarina para a anticoagulação no tratamento da FA e do tromboembolismo venoso.⁶ Já está validado por diversas diretrizes que pacientes com FA não valvar com indicação de terapia antitrombótica podem utilizar a varfarina ou algum NOAC (classe de recomendação I, nível de evidência A), que todavia não está indicado em portadores de valva protética mecânica ou estenose mitral hemodinamicamente significativa, que foram excluídos dos principais estudos com os novos anticoagulantes em FA.⁷

É relativamente comum a procura do cardiologista com vistas a orientações atinentes à suspensão ou não do anticoagulante antes do procedimento odontológico pelo

receio de sangramentos indesejáveis. Além disso, é importante que os dentistas estejam cientes da existência de novos anticoagulantes que estão sendo prescritos aos pacientes, com suas peculiaridades, para garantir que recebam tratamento dentário seguro e apropriado.⁸ O risco associado a eventos hemorrágicos com a sua utilização foi documentado em vários ensaios clínicos randomizados, mas nenhum grande estudo avaliou especificamente o risco de hemorragia após a extração dentária e outros procedimentos odontológicos que envolvam sangramentos. A exodontia é um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns e pode causar hemorragia significativa. Com o aumento do uso de inibidores diretos da trombina na prática clínica, a ocorrência de sangramento e de complicações hemorrágicas nesse contexto precisa ser melhor avaliada.⁹

O objetivo do presente estudo foi avaliar, em indivíduos submetidos a procedimentos odontológicos, a intensidade de sangramento com o uso de dabigatrana em comparação ao uso de anticoagulante oral tradicional (varfarina).

Métodos e seleção da população

Realizamos um estudo prospectivo, controlado, unicêntrico, com observador único. Foram incluídos indivíduos com diagnóstico de FA não valvar atendidos no Centro de Referência em Doenças Cardiovasculares Dr. Adriano Pondé (CRDC), unidade da secretaria municipal de saúde da cidade do Salvador, Bahia, e sob gestão da Santa Casa de Misericórdia da Bahia/Hospital Santa Izabel, que tinham indicação de anticoagulação e necessitavam de atendimento no serviço de odontologia para exodontia única ou múltipla. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia. Estavam sendo acompanhados por cardiologista clínico em um dos dois grupos: grupo 1: varfarina, grupo 2: dabigatrana. Foram incluídos 25 indivíduos no grupo 1 e 12 no grupo 2.

Para este estudo, foram selecionados pacientes independentemente do sexo, com 18 anos ou mais, portadores de FA não valvar e que estivessem em uso de anticoagulante oral (varfarina) ou dos NOACs (dabigatrana). Pacientes em uso de dabigatrana na dose de 150 mg por via oral a cada 12 horas recebem gratuitamente a medicação da secretaria municipal de saúde. A escolha específica da dabigatrana ocorreu por uma atividade assistencial prévia estabelecida a partir de uma parceria entre a secretaria municipal de saúde e o laboratório Boehringer Ingelheim, para a anticoagulação de alguns pacientes com FA não valvar com esta medicação. Foram excluídos os indivíduos com contraindicação à anticoagulação, os que por algum motivo retirassem o termo de consentimento livre e esclarecido e os pacientes em uso de varfarina cuja RNI estivesse fora da faixa terapêutica (2,0 a 3,0) no dia da intervenção odontológica.

Foram avaliados antes do procedimento dados vitais, como pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca. Foram verificados peso, altura, sendo os pacientes questionados sobre a autointitulação da raça (branco, pardo, negro), escolaridade e renda familiar. Os indivíduos em uso de varfarina foram submetidos a exame de sangue para determinação do TP e da RNI antes do procedimento (mesmo dia) através do

método de coagulometria, e os do grupo dabigatrana fizeram uso normalmente da dose prevista (150mg a cada 12 horas). Todos os pacientes receberam profilaxia para endocardite infecciosa, quando indicada, de acordo com as diretrizes atuais. As exodontias foram realizadas de acordo com o protocolo da unidade para tratamento odontológico de pacientes cardiopatas em uso de anticoagulantes. Foram realizadas medidas hemostáticas locais com suturas apropriadas e utilizados esponja de celulose e ácido tranexâmico na forma de comprimido triturado. Todos receberam prescrição de dipirona, 1 g até de 6 em 6 horas em caso de dor após o procedimento, ou, em caso de alergia a dipirona, paracetamol, 750 mg até de 6 em 6 horas.

Foram avaliados sangramentos ou complicações hemorrágicas dos indivíduos em uso de anticoagulantes orais através da análise da cirurgia-dentista (única observadora) durante e após o procedimento dentário de exodontia única ou múltipla. Foi definido como desfecho principal o tempo de sangramento 1, entre o início da sutura e a hemostasia completa. Também foram avaliados: tempo de sangramento 2 (entre o fim da sutura e a hemostasia completa), sangramento antes da exodontia, no intervalo entre o início e o final da exodontia, e sangramento 24 horas, 48 horas e 7 dias após a exodontia. Também foi aplicada escala de sangramento e foram considerados sangramentos maiores a partir de 2.1, seguindo conforme descrito em Iwabuchi et al. (Figura 1).¹⁰

Análise de dados

Análise estatística

Para tabulação e análise dos dados, foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 15. Devido ao pequeno tamanho amostral, os procedimentos estatísticos usados para análise das variáveis contínuas foram testes não paramétricos, uma vez que é conhecida a baixa *performance* dos testes de aderência à normalidade em amostras pequenas. Foram, portanto, descritas sob a forma de mediana e intervalo interquartil (IIQ). As categóricas foram descritas sob a forma de frequência relativa. Os testes Qui-quadrado (χ^2) e Teste Exato de Fisher foram utilizados para comparação de variáveis categóricas. Para comparação de variáveis contínuas entre amostras dependentes, foi utilizado o teste Wilcoxon; quando as amostras foram independentes foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Significância estatística foi definida como valor de $p < 0,05$.

Cálculo do tamanho amostral

A amostra foi dimensionada para conferir poder estatístico de 80% e alfa de 5%, estimando, por experiência clínica

prévia, um tempo de sangramento total em torno de 180 ± 60 segundos no grupo varfarina, e esperando uma redução de pelo menos 60 segundos no grupo dabigatrana em relação ao grupo varfarina. Para tanto, o tamanho amostral calculado foi de 12 pacientes em cada grupo. Dada a facilidade de incluirmos pacientes no grupo varfarina, foi decidido dobrar seu número amostral.

Resultados

Características clínicas da população

Entre janeiro de 2017 e junho de 2017, foram selecionados 48 pacientes com FA não valvar, sendo excluídos 11 pacientes por não necessitarem de procedimento odontológico cruento (exodontia). Para o estudo, foram incluídos 37 pacientes sendo 19 (51,4%) do sexo feminino, com idade entre 34 a 85 anos e com mediana de 69 anos e IIQ: 58-65 anos. Tratava-se de pacientes com múltiplas comorbidades, sendo a maioria hipertensos (78,4%), diabéticos (37,8%) e quase um terço apresentava insuficiência cardíaca (27%). Todos vinham em acompanhamento médico regular na unidade de saúde e em uso regular dos medicamentos prescritos pelos médicos assistentes.

Dentre os pacientes incluídos no estudo, 25 foram selecionados para o grupo varfarina e 12 para o grupo dabigatrana (150 mg). Ao comparar os dois grupos, antes da intervenção, não foram observadas diferenças estatísticas significantes em relação a idade, sexo, raça, escolaridade, renda familiar, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, peso, altura e número de unidades a serem extraídas (Tabela 1).

Desfechos clínicos

Em relação ao desfecho primário, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de sangramento 1 (mediana de 300 segundos para ambos os grupos). No que diz respeito aos outros desfechos, como tempo de sangramento 2, sangramento antes da exodontia, no intervalo entre o início e o final da exodontia, sangramento após 48 horas da exodontia e na escala de sangramento, não foram encontradas diferenças significativas. Já quanto ao sangramento após 24 horas do procedimento, nenhum paciente do grupo dabigatrana apresentou sangramento, enquanto 8 (32%) apresentaram no grupo varfarina, resultando numa diferença estatisticamente significativa ($p = 0,028$) entre os grupos. Não houve diferenças significativas em relação a sangramento tardio,

- 0. Sem sangramento
- 1. Hemostasia alcançada após medidas @de compressão
- 2. Sangramento significativo presente no dia seguinte
- 2.1. Sangramento significativo presente com 48h
- 3. Sangramento tardio

Figura 1 – Escala de sangramento.

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes estudados de acordo com o grupo de intervenção

Variável	Varfarina (n = 25)	Dabigatrana (n = 12)	Valor de p
Idade (mediana, IIQ) – anos	67 (54,5-75,5)	71 (65,5-80)	0,360
Sexo Feminino - n (%)	12 (48)	7 (58,3)	0,556
PAS (mediana, IIQ) – mmHg	120 (110-140)	130 (102,5-137,5)	0,810
PAD (mediana, IIQ) – mmHg	80 (70-85)	80 (62,5-80)	0,432
FC (mediana, IIQ) – bpm	76 (62,5-88)	76,5 (67,5-90,3)	0,554
Peso (mediana, IIQ) – Kg	68 (56,5-78,5)	67,5 (60-75,3)	0,810
Altura (mediana, IIQ) – m	1,61 (1,49-1,69)	1,605 (1,52-1,70)	0,810
RNI (mediana, IIQ)	2,5 (2,2-2,97)	-	-
Unidades (exodontia) (mediana, IIQ)	1 (1-1,5)	1 (1-1,75)	0,962
Cor Negra (%)	10 (40)	06 (50)	0,565
Renda Familiar (até 1 salário mínimo) – n (%)	20 (80)	10 (83,3)	0,594
Escolaridade (1º grau incompleto) – n (%)	16 (64)	7 (58,3)	0,507
Hipertensão Arterial – n (%)	18 (72)	11 (91,7)	0,177
Diabetes mellitus 2 - n (%)	10 (40)	04 (33,3)	0,493
Insuficiência Cardíaca – n (%)	07 (28)	03 (25)	0,588
Exodontia traumática - n (%)	05 (20)	03 (33,3)	0,311

IIQ: intervalo interquartil; bpm: batimentos/minuto; mmHg: milímetros de mercúrio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; RNI: Razão Normalizada Internacional. Variáveis contínuas (expressas em mediana e percentis 25 e 75) foram comparadas por teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas "sexo" e "cor negra" foram comparadas através do teste do Qui-Quadrado (χ^2). As demais foram comparadas pelo teste exato de Fisher (frequências esperadas ≤ 5).

na remoção da sutura e pós remoção da sutura. A Tabela 2 ilustra os desfechos clínicos de sangramentos de ambos os grupos antes e após o período de intervenção.

Desfechos contínuos (expressos em mediana e percentis 25 e 75) foram comparados por teste U de Mann-Whitney. Os desfechos categóricos foram comparados pelo teste exato de Fisher (frequências esperadas ≤ 5).

Discussão

Os resultados deste estudo indicam que, em indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, não há diferença estatisticamente significativa na intensidade de sangramento em uso de dabigatrana em comparação ao uso de varfarina, e sugere também uma menor frequência de sangramento 24 horas após o procedimento nos indivíduos em uso de dabigatrana.

O registro InterFib avaliou 15.174 pacientes portadores de FA em 47 países, incluindo América do Sul e Brasil. Quando analisados os dados da nossa região, a taxa de utilização de anticoagulante oral foi de 45%, e desses, apenas 44% apresentavam RNI na faixa terapêutica 2-3. Portanto, dos pacientes com FA com indicação para uso de anticoagulante oral, apenas 20% se apresentavam adequadamente anticoagulados.¹¹ Durante anos tem havido grande controvérsia em relação à utilização de anticoagulantes no planejamento de tratamentos dentários que implicam em sangramento. As principais preocupações sobre a utilização dos NOACs em procedimentos odontológicos invasivos que cursam

com sangramentos eram a falta de um antídoto específico para reversão da ação medicamentosa e o risco da doença trombótica para a qual foi indicada a anticoagulação.¹² Em abril de 2017, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou o uso do idarucizumabe no Brasil para reversão da anticoagulação em pacientes em uso de dabigatrana. Idarucizumabe é um fragmento de anticorpo monoclonal que, ao ser injetado na circulação, neutraliza a dabigatrana através de uma ligação direta, impedindo a sua ação anticoagulante e tem sido amplamente utilizado em emergências. Os resultados do estudo RE-VERSE AD confirmaram de vez a eficácia e segurança do agente. Diretrizes mais recentes sobre a reversão dos NOACs inclusive já recomendam seu uso.¹³⁻¹⁵ Pacientes odontológicos que fazem uso de anticoagulante oral por diversos motivos, inclusive por FA, necessitam ser avaliados quanto ao risco de sangramento e complicações durante o procedimento a ser realizado. O tratamento de indivíduos recebendo varfarina que requerem procedimentos dentários invasivos que envolvam sangramentos e/ou cirurgia oral e maxilo-facial está bem documentado na literatura e segue a recomendação da III Diretriz de Avaliação Peroperatória Brasileira.¹⁶ Em contraste, não há nenhum ensaio clínico na literatura que ofereça recomendações específicas para os pacientes em uso dos NOACs e que necessitem se submeter a procedimentos odontológicos.¹⁷

Recente estudo envolvendo o uso de dabigatrana e o manejo peroperatório recomenda a não suspensão da medicação em pacientes submetidos a procedimentos menores, como limpeza dental, exodontia, biópsia de pele ou cirurgia de catarata, e que sejam realizados preferencialmente após 10 horas da ingestão da última dose para minimizar o

Tabela 2 – Desfechos clínicos de sangramento dos grupos varfarina e dabigatrana antes e após a exodontia

Desfecho	Varfarina	Dabigatrana	Valor de p
Tempo de sangramento 1 (mediana, IIQ)	300 (240-390)	300 (240-360)	0,597
Tempo de sangramento 2 (mediana, IIQ)	0 (0-60)	0 (0-60)	0,666
Escala de sangramento (mediana, IIQ)	1 (1-2)	1 (1-1)	0,124
Sangramento antes da exodontia – n (%)	24 (96)	12 (100)	0,676
Sangramento no início e final da exodontia – n (%)	25 (100)	12 (100)	-
Sangramento após 24h – n (%)	8 (32)	0	0,028**
Sangramento após 48h – n (%)	5 (20)	0	0,122
Sangramento tardio – n (%)	5 (20)	0	0,122
Sangramento na remoção da sutura – n (%)	8 (32)	2 (16,7)	0,285
Sangramento após a remoção da sutura – n (%)	0	0	-

(**): valor de $p < 0,05$

(-): estatística não existente pois todos os pacientes ou nenhum paciente apresentou o desfecho, nos dois grupos.

risco de sangramento.¹⁸ Outra observação considera segura a realização de até três extrações, três implantes, raspagem e alisamento radicular e alveoloplastias sem a retirada dos NOACs.¹⁹ Cohen et al.,²⁰ consideram que caso seja uma cirurgia periodontal maior ou mais que três extrações, a medicação deverá ser suspensa 48 horas antes e reiniciada 24 horas após em pacientes com função renal normal. Breik et al.,²¹ sugerem que a suspensão da dabigatrana ou qualquer anticoagulante antes de procedimentos odontológicos só deve ser feita após consulta do médico assistente do paciente (clínico geral ou cardiologista), que irá avaliar o risco de sangramento versus o risco de trombose em cada paciente. Para os pacientes em uso de dabigatrana para FA sem uma história prévia de AVC, parar a medicação 24 horas antes é considerado relativamente seguro, porém, para pacientes com história recente de trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou AVC embólico, pode ser perigoso suspender o medicamento.²¹

O clínico deve levar em consideração que o número de pacientes que fazem uso dos NOACs está aumentando rapidamente e que os achados conflitantes entre os diversos estudos demonstram que ainda não há um manejo ideal estabelecido para o uso desses nessa população que necessita ser submetida a procedimentos odontológicos com alto risco de sangramento mais importante.²² Dados mais atuais de literatura reforçam a necessidade da não suspensão da dabigatrana em procedimentos de exodontia e sugerem que, em casos que envolvam a chance de maior sangramento, a conduta de interrupção temporária da droga deverá ser individualizada e em comum acordo com o médico assistente.^{23,24}

Implicações

Recente pesquisa revelou que os profissionais dentistas estão bem informados sobre o tema da anticoagulação. No entanto, tendem a superestimar o risco de sangramento, sendo cautelosos em sua abordagem de tratamento, existindo condutas diversas por parte dos odontólogos em várias partes do mundo.²⁵ Revisão sistemática brasileira ressalta os dados compilados sobre o risco de sangramento

em indivíduos em uso de anticoagulantes e a eficácia e a segurança das intervenções odontológicas nessa população.²⁶ O presente estudo deve ser ressaltado como pioneiro no nosso meio na abordagem dessa prática nos pacientes com FA não valvar, devendo seus resultados ser utilizados como estímulo ao entendimento da magnitude do sangramento dessa classe de drogas nessa população específica.

Limitações

O presente estudo tem algumas limitações: a impossibilidade de ter sido duplo-cego deveu-se à ausência de financiamento que possibilitasse custear um estudo *double dummy*, com um placebo específico para cada um dos dois fármacos testados e suas falsas RNI para controle no grupo dabigatrana. Além disso, a escolha de uma variável contínua como desfecho primário torna mais objetiva a análise de diferenças sutis entre os dois grupos, permitindo menor tamanho amostral com adequação estatística, porém torna esse número pequeno para avaliar desfechos mais robustos e raros nesse tipo de intervenção.

Conclusões

Os dados deste estudo permitem sugerir que em indivíduos submetidos a procedimento odontológico de exodontia, não há diferença estatisticamente significativa na intensidade de sangramento em uso de dabigatrana em comparação ao uso de varfarina. Há uma menor frequência de sangramento 24 horas após o procedimento nos indivíduos em uso de dabigatrana.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Andrade MVS, Andrade LAP, Feitosa GS, Feitosa Filho GS; Obtenção de dados: Andrade MVS, Andrade LAP, Bispo AF, Freitas LA; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Andrade MVS, Andrade MQS, Feitosa Filho GS; Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Andrade MVS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Andrade MVS, Feitosa GS, Feitosa Filho GS.

Artigo Original

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Marcus Vinicius Santos Andrade pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências (FBDC).

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia sob o número de protocolo 1.857.480. CAAE: 61125916.10000.5520. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9855):1749-58. Erratum in: *Lancet*. 2013;381(9862):204.
2. Ruff CT, Braunwald E. Will warfarin ever be replaced? *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(3):210-9.
3. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(4):431-41.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom L, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010;363(19):1877.
6. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126(3):343-8. Erratum in: *Circulation*. 2012;126(10):e160.
7. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Teixeira RA, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4 supl.2):1-22.
8. Curtin C, Hayes JM, Hayes J. Dental implications of new oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Dent Update*. 2014;41(6):526-8, 530-1.
9. Davis C, Robertson C, Shivakumar S, Lee M. Implications of Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, for oral surgery practice. *J Can Dent Assoc*. 2013;79:d74.
10. Iwabuchi H, Imai Y, Asanami S, Shirakawa M, Yanase GY, Ogiuchi H, et al. Evaluation of post-extraction bleeding incidence to compare patients receiving and not receiving warfarin therapy: a cross-sectional, multicentre, observational study. *BMJ Open*. 2014;4(12):e005777.
11. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al; RE-LY Atrial Fibrillation Registry Investigators. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15400 emergency department patients in 46 countries. The RE-LY Atrial Fibrillation Registry. *Circulation*. 2014;129(15):1568-76.
12. Lopez-Galindo M, Bagan JV. Apixaban and oral implications. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e528-34.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portal Anvisa. [Acesso em 2018 mar 15]. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/medicamentos-para-cancer-e-bleedings-aprovados/219201/pop_up?inheritRedirect=false
14. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41.
15. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):3042-67.
16. Gualandro DM, Yu PC, Caramelli B, Marques AC, Calderaro D, Luciana S, Fornari LS, et al. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3 Suppl 1):1-104.
17. Bacci C, Maglione M, Favero L, Perini A, Di Lenarda R, Berengo M, et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. *Thromb Haemost*. 2010;104(5):972-5.
18. Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Periprocedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatran. *Circulation*. 2012;126(20):2428-32.
19. van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(6):709-16.
20. Cohen HV, Quek SY, Subramanian G, Abbas A. New antiplatelet and anticoagulant drugs. Considerations for dental patient management. *J N J Dent Assoc*. 2013;84 (1):30-3.
21. Breik O, Cheng A, Sambrook P, Goss A. Protocol in managing oral surgical patients taking dabigatran. *Aust Dent J*. 2014;59(3):296-301.
22. Constantinides F, Rizzo R, Pascasio L, Maglione M. Managing patients taking novel oral anticoagulants (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health*. 2016 Jan 28;16:5.
23. Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): dabigatran. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(2):e289-93.
24. Nathwani S, Wanis C. Novel oral anticoagulants and exodontia: the evidence. *Br Dent J*. 2017;222(8):623-8.
25. Chinnaswami R, Bagadia RK, Mohan A, Kandaswamy E, Chandrasekaran D. Dentists' knowledge, attitude and practice in treating patients taking oral antithrombotic medications - a survey. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):ZC88-ZC91.
26. Motta RH, Bergamaschi CC, de Andrade NK, Guimaraes CC, Ramacciato JC, Araújo JO, et al. Bleeding risk in patients using oral anticoagulants submitted to surgical procedures in dentistry: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2017;7(12):e019161.



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

Ciclos de Jejum/Realimentação Previnem Disfunção Miocárdica e Danos Morfológicos em Ratos Espontaneamente Hipertensos

Fasting/Refeeding Cycles Prevent Myocardial Dysfunction and Morphology Damage in the Spontaneously Hypertensive Rats

Matheus Fécchio Pinotti,¹ Amanda Martins Matias,² Mário Mateus Sugizaki,³ André Ferreira do Nascimento,³ Maeli Dal Pai,^{1,4} Ana Paula Lima Leopoldo,² Antônio Carlos Cicogna,¹ André Soares Leopoldo²

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (UNESP),¹ Botucatu, SP - Brasil

Departamento de Desportos, Centro de Educação Física e Desportos, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES),² Vitória, ES - Brasil

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT),³ Cuiabá, MT - Brasil

Departamento de Morfologia, Instituto de Biosciências da Universidade Estadual Paulista UNESP,⁴ Botucatu, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A restrição calórica compromete a função e a morfologia cardíacas em corações hipertrofiados de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). No entanto, a influência de ciclo de jejum/Realimentação é desconhecida.

Objetivo: Investigar o efeito de ciclos de jejum/realimentação sobre a remodelação e função miocárdica. Além disso, o presente estudo foi desenhado para avaliar os mecanismos subjacentes à participação do trânsito de cálcio (Ca^{2+}) e sistema beta-adrenérgico.

Métodos: Neste estudo, SHR machos de 60 dias de idade foram submetidos a alimento *ad libitum* (grupo C), 50% de restrição alimentar (grupo R_{50}) ou ciclos de RF (grupo RF) por 90 dias. A remodelação cardíaca foi avaliada por meio da análise ultraestrutural e função do músculo papilar isolado. Adotou-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

Resultados: Os ratos do grupo RF apresentaram menor atrofia cardíaca do que os do grupo R_{50} em relação aos do grupo C. Os ratos do grupo C aumentaram peso corporal, os ratos do grupo R_{50} mantiveram seu peso corporal inicial e os ratos do grupo RF aumentaram e reduziram seu peso durante o ciclo RF. O ciclo RF não causou comprometimento funcional, pois os parâmetros isotônicos e isométricos apresentaram comportamento similar aos dos ratos do grupo C. Os parâmetros cardíacos isotônicos e isométricos mostraram-se significativamente elevados nos ratos do grupo RF em comparação aos dos ratos do grupo R_{50} . Além disso, os ratos do grupo R_{50} apresentaram dano cardíaco em comparação aos ratos do grupo C quanto às variáveis isotônicas e isométricas. Os ratos do grupo R_{50} apresentaram alterações focais em muitas fibras musculares, enquanto os ratos do grupo RF apresentaram leves alterações, como perda ou desorganização de miofibrilas.

Conclusão: Ciclos de Jejum/Realimentação promovem efeitos benéficos cardíacos e atenuam o dano miocárdico causado por restrição calórica em SHR, contribuindo para reduzir o risco cardiovascular e os danos morfológicos. Além disso, o ciclo de jejum/realimentação promove leve melhora do trânsito do Ca^{2+} e do sistema beta-adrenérgico. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):400-409)

Palavras-chave: Ratos; Hipertensão; Miocárdio/disfunção; Doença Crônica; Realimentação; Restrição Calórica.

Abstract

Background: Caloric restriction is known to impair the cardiac function and morphology in hypertrophied hearts of spontaneously hypertensive rats (SHR); however, the influence of fasting/refeeding (RF) is unknown.

Objective: To investigate the fasting/refeeding approach on myocardial remodeling and function. In addition, the current study was designed to bring information regarding the mechanisms underlying the participation of Ca^{2+} handling and β -adrenergic system.

Methods: Sixty-day-old male SHR rats were submitted to food *ad libitum* (C), 50% food restriction (R_{50}) or RF cycles for 90 days. Cardiac remodeling was assessed by ultrastructure analysis and isolated papillary muscle function. The level of significance considered was 5% ($\alpha = 0.05$).

Results: The RF rats presented lower cardiac atrophy than R_{50} in relation to C rats. The C rats increased weight gain, R_{50} maintained their initial body weight and RF rats increased and decreased weight during RF. The RF did not cause functional impairment because the isotonic and isometric parameters showed similar behavior to those of C. The isotonic and isometric cardiac parameters were significantly elevated in RF rats compared to R_{50} rats. In addition, the R_{50} rats had cardiac damage in relation to C for isotonic and isometric variables. While the R_{50} rats showed focal changes in many muscle fibers, the RF rats displayed mild alterations, such as loss or disorganization of myofibrils.

Conclusion: Fasting/refeeding promotes cardiac beneficial effects and attenuates myocardial injury caused by caloric restriction in SHR rats, contributing to reduce the cardiovascular risk profile and morphological injuries. Furthermore, RF promotes mild improvement in Ca^{2+} handling and β -adrenergic system. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):400-409)

Keywords: Rats; Hypertension; Myocardial/dysfunction; Chronic Disease; Fasting; Refeeding; Caloric Restriction.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: André Soares Leopoldo •

Avenida Fernando Ferrari, 514. CEP 29075-410, Goiabeiras, Vitória, ES – Brasil

E-mail: andresoaesleopoldo@gmail.com, andre.leopoldo@ufes.br

Artigo recebido em 10/11/2017, revisado em 09/05/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180152

Introdução

As principais causas de mortalidade por doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs) são doença cardiovascular, câncer, doença respiratória crônica e diabetes.¹ Essas condições compartilham um pequeno número de fatores de risco comportamentais, que agravam as DCNTs e incluem dieta não saudável, intimamente relacionada com hipertensão.

Há muito a restrição calórica (RC) é conhecida por promover vários efeitos benéficos.^{2,3} No entanto, embora a RC possa evitar o dano cardíaco em corações hipertrofiados de ratos espontaneamente hipertensos (SHR),⁴ é comum notar-se flutuação do peso corporal tipicamente denominada "síndrome do iô-iô" durante uma dieta rígida, tendo tal flutuação mostrado efeitos cardiovasculares deletérios.^{5,6} Pesquisas de nosso laboratório e de outros mostraram que a restrição alimentar severa pode causar danos morfológicos e comprometimento da função cardíaca em ratos normais e SHR.⁷⁻¹²

Recentemente, jejum intermitente ou ciclos de jejum/realimentação também mostrou ser capaz de prolongar a vida e apresentar efeitos benéficos para a saúde quando comparado ao consumo de alimento *ad libitum*,^{3,13,14} pois melhora a função cardiovascular e vários fatores de risco de doenças cardiovasculares.^{15,16} Essa abordagem alimentar implica também em efeito protetor contra estresse oxidativo, menores taxas de doença renal,¹⁷ prolongamento da função reprodutiva,¹⁸ normalização do gasto energético de repouso e recuperação da síntese proteica, mas pode causar muitos distúrbios metabólicos.^{19,20}

Em ratos normotensos submetidos à restrição alimentar, a realimentação diminuiu a incidência de arritmia cardíaca e reverteu a depleção de proteínas cardíacas.^{21,22} A restrição alimentar causou distúrbios na função cardíaca, que foram quase que completamente revertidos ao normal após realimentação, em coração de rato isolado.²³ No nosso laboratório, observamos que ciclos de jejum/realimentação revertem a disfunção mecânica e atenuaram os danos estruturais nos músculos papilares causados por RC em ratos normotensos.²⁴ No entanto, ainda não está claro se os ciclos de jejum/realimentação podem promover efeitos similares e/ou reverter o dano cardíaco induzido por restrição alimentar em SHR.⁷⁻¹² Portanto, este estudo teve por objetivo investigar a abordagem jejum/realimentação sobre a remodelação e função miocárdica. Além disso, o presente estudo foi projetado para obter informação quanto aos mecanismos subjacentes à participação do trânsito do Ca²⁺ e do sistema beta-adrenérgico. Nossa hipótese é que a condição jejum/realimentação atenuaria o dano miocárdico causado pela restrição alimentar e contribuiria para o remodelamento cardíaco normal em SHR sem alterações do trânsito do Ca²⁺ e do sistema beta-adrenérgico.

Métodos

Modelo animal e protocolo experimental

Neste estudo, SHR machos de 60 dias de idade foram distribuídos em três grupos: controle (grupo C, n = 7); restrição alimentar (grupo R₅₀, n = 7); e ciclos de jejum/realimentação (grupo RF, n = 7). O grupo C foi alimentado com água *ad*

libitum e ração *Labina* com a seguinte composição: 7,0% de gordura; 20,55% de proteína; 62,95% de carboidrato; 5,0% de fibra e 4,5% de teor de umidade (Agribands, Brasil). A Tabela 1 mostra a composição da ração *Labina*. O grupo R₅₀ recebeu 50% da quantidade de alimento consumida pelo grupo C. O grupo RF foi submetido a ciclos de restrição alimentar de 50% e realimentação *ad libitum* semanalmente. Todos os ratos foram mantidos neste regime alimentar por 90 dias, sendo então sacrificados.

Todos os animais foram alojados em gaiolas individuais em uma sala à temperatura de 23°C e com ciclos de 12 horas claro/escuro, sendo pesados uma vez por semana. Os pesos corporais inicial e final (PCI e PCF, respectivamente), as razões entre os pesos ventriculares esquerdo e direito e o peso corporal final (VE/PCF e VD/PCF, respectivamente) e a área seccional (AS) do músculo papilar foram medidos. Todos os experimentos e procedimentos foram realizados de acordo com o *Guia de Cuidado e Uso de Animais de Laboratório* publicado pelo *United States National Institutes of Health*, sendo aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, São Paulo, Brasil.

Pressão arterial sistólica

Avaliou-se a pressão arterial sistólica pelo método não invasivo do manguito de cauda com um eletro-esfigmomanômetro Narco BioSystems (*International Biomedical*, Austin, TX, EUA) no início e ao final do protocolo experimental. Registrou-se a média de duas leituras de pressão para cada animal.

Desempenho do músculo isolado

O desempenho contrátil intrínseco do coração foi avaliado estudando-se o músculo papilar isolado do ventrículo esquerdo (VE), conforme como anteriormente descrito.^{9,10,12} Foram determinados parâmetros de contração isométrica, incluindo tensão desenvolvida (TD, g/mm², definida como tensão isométrica menos tensão de repouso), tensão de

Tabela 1 – Composição da ração Labina

Ingredientes	(g/kg)
Amido	397,5
Amido de milho dextrinizado	132,0
Sacarose	100,0
Carboidratos	629,5
Caseína	200,0
L-Cisteína	3,0
Bitartrato de colina	2,5
Proteína	205,5
Óleo de soja	70,0
Gordura	70,0
Fibra	50,0
Mistura de vitaminas	10,0
Mistura de minerais	35,0
Total	1000

repouso (TR, g/mm²), tempo para atingir o pico da tensão desenvolvida (TPT, ms), velocidade máxima de variação da tensão desenvolvida (+dT/dt, g/mm²/s) e velocidade máxima de variação de decréscimo da tensão desenvolvida (-dT/dt, g/mm²/s). Os parâmetros isotônicos foram porcentagem de encurtamento (PS, %), tempo para encurtamento máximo (TPS, ms), velocidade máxima de encurtamento (-dL/dt, ML/s) e velocidade máxima de relaxamento (+dL/dt, ML/s), onde ML/s é o comprimento muscular por segundo.

O comportamento mecânico do músculo papilar foi avaliado sob condições basais de concentração de Ca²⁺ de 1,25 mM e após as seguintes manobras inotrópicas: aumento da concentração de Ca²⁺ extracelular de 0,625 para 1,25, 2,5 e 5,2 mM, e estimulação beta-adrenérgica com 0,01, 0,1 e 1,0 µM de isoproterenol. Os parâmetros usados para caracterizar o músculo papilar foram: comprimento (mm), peso (mg) e AS (mm²). O comprimento muscular associado à TD máxima foi definido como L_{max} *in vitro* e medido com um catetômetro Gartner (Chicago, IL, EUA). Para comparar a função mecânica entre diferentes comprimentos musculares, parâmetros isométricos e isotônicos foram normalizados pela AS e pelo L_{max}.

Estudo morfológico

Para o estudo ultraestrutural (três animais por grupo), pequenos fragmentos do músculo papilar VE foram fixados em solução de Karnovsky em 0,12 M fosfato, pH de 7,2 por 1-2 horas e pós-fixados em 1% tetróxido de ósmio em 0,1 M tampão fosfato por 2 horas.²⁵ Após desidratação em uma série graduada de etanol, as amostras foram incluídas em resina de epóxi. Cortes ultrafinos de áreas selecionadas foram feitos com navalhas de diamante, submetidos a duplo contraste com acetato de urânio e citrato de chumbo, e examinados em microscópio eletrônico Philips EM 301. A AS do miócito VE foi medida com microscópio composto ligado a sistema computadorizado de análise de imagem (Image-Pro Plus 3.0, Media Cybernetics, Silver Springs, MD, EUA).

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando o programa SigmaStat 3.5 (SYSTAT Software Inc., San Jose, CA, EUA). As variáveis das características gerais e da função miocárdica em condição basal com distribuição normal foram expressas como médias ± desvio-padrão (DP). Os grupos foram comparados usando-se análise de variância (ANOVA) de uma via para amostras independentes. Utilizou-se ANOVA de duas vias para medidas repetidas para avaliar a evolução do peso corporal e os efeitos inotrópicos positivos e negativos na função miocárdica. Quando houve diferença significativa (p < 0,05), usou-se os testes post hoc de Tukey ou Bonferroni para comparações múltiplas. Adotou-se o nível de significância de 5%.

Determinou-se o tamanho da amostra (n) com a equação: $n = 1 + [2C * (s/d)^2]$, onde C (z score α + z score β)² depende dos valores escolhidos para poder estatístico do teste (90%; erro tipo II) e nível de significância (0,05; erro tipo I); o valor do desvio-padrão (s) adotado foi 0,25, sendo a mínima diferença entre os grupos (d) de 0,5. O tamanho de amostra necessário

para detectar uma diferença significativa entre os grupos foi de 6,25 ratos por grupo. Entretanto, decidimos usar 7 animais por grupo para a maioria das análises.

Resultados

Características gerais e morfológicas dos ratos

Valores significativamente elevados de PCF, VE, VD, VE/PCF e VD/PCF foram encontrados no grupo C em comparação aos grupos R₅₀ e RF (Tabela 2). Após 12 semanas, os ciclos de jejum/realimentação promoveram substancial elevação do PCF e do consumo alimentar que foram significativamente maiores do que aqueles no grupo R₅₀. Em relação aos parâmetros cardíacos, os grupos RF e R₅₀ apresentaram comportamento diferente. Especificamente, o VE (RF: 12,12% e R₅₀: 48,5%; p < 0,05), o VD (RF: 19,04% e R₅₀: 47,62%; p < 0,05), o VE/PCF (RF: 6,64% e R₅₀: 19,2%; p < 0,05) e o VD/PCF (RF: 12,06% e R₅₀: 18,96%; p < 0,05) apresentaram redução percentual nos ratos dos grupos RF e R₅₀ em comparação àqueles do grupo C. Entretanto, os ratos submetidos aos ciclos de jejum/realimentação apresentaram menos atrofia cardíaca do que os do grupo R₅₀ em relação aos do grupo C.

Além disso, os ratos do grupo C apresentaram ganho corporal crescente, enquanto aqueles do grupo R₅₀ mantiveram seu PCI após 12 semanas de protocolo experimental (Figura 1). Por outro lado, os ratos do grupo RF ganharam peso dependendo da ingestão de alimento, com aumento e redução de peso corporal durante as fases de realimentação e jejum, respectivamente (Figura 1).

Desempenho do músculo isolado

Os ciclos de jejum/realimentação não causaram comprometimento funcional (Tabelas 3 e 4). Entretanto, os parâmetros isotônicos [-dL/dt, TPS, TR₅₀] e isométricos (TPT, +dT/dt, -dT/dt, TR₅₀) mostraram-se significativamente elevados nos ratos do grupo RF em comparação àqueles do grupo R₅₀, indicando que os ciclos de jejum/realimentação preservam a fase de contração e relaxamento da função cardíaca. Além disso, os ratos do grupo R₅₀ apresentaram dano cardíaco em relação aos do grupo C para as variáveis isotônicas e isométricas. A AS do músculo papilar não diferiu entre os grupos.

Estimulação com cálcio extracelular

As elevações da concentração de Ca²⁺ extracelular de 0,625 para 5,2 mM resultaram em efeito inotrópico positivo nos miócitos de todos os grupos (Figuras 2A-F). Entretanto, os resultados mostrados nas Figuras 2B, C e E indicam que o Ca²⁺ extracelular (1,25 e 2,5 mM) induziu maior resposta em +dT/dt (RF: 99,1 ± 23,6; 132,1 ± 36,2 g/mm²/s vs. R₅₀: 63,2 ± 12,8; 91,5 ± 22,0 g/mm²/s; p < 0,05, respectivamente), -dT/dt (RF: 30,6 ± 5,9; 35,9 ± 5,8 g/mm²/s vs. R₅₀: 22,0 ± 4,4; 28,5 ± 6,1 g/mm²/s; p < 0,05, respectivamente) e -dL/dt (RF: 2,19 ± 0,45; 2,77 ± 0,51 ML/s vs. R₅₀: 1,47 ± 0,24; 1,99 ± 0,31 ML/s; p < 0,05, respectivamente) nos ratos do grupo RF do que nos do grupo R₅₀. Além disso, -dT/dt e -dL/dt estavam significativamente reduzidos no miocárdio de ratos do

Tabela 2 – Características gerais dos ratos

Parâmetros	Grupos		
	C	R ₅₀	RF
PCI (g)	247 ± 15	248 ± 12	249 ± 13
PCF (g)	366 ± 14	236 ± 17*	342 ± 21 [†]
CA (g/semana)	159 ± 23	77 ± 4*	130 ± 55 [†]
PAS inicial (mmHg)	177 ± 8	177 ± 5	181 ± 7
PAS final (mmHg)	163 ± 13	157 ± 15	156 ± 5
VE (g)	0,99 ± 0,04	0,51 ± 0,01*	0,87 ± 0,08 [†]
VD (g)	0,21 ± 0,02	0,11 ± 0,01*	0,17 ± 0,02 [†]
VE/PCF (mg/g)	2,71 ± 0,05	2,19 ± 0,16*	2,53 ± 0,08 [†]
VD/PCF (mg/g)	0,58 ± 0,04	0,47 ± 0,05*	0,51 ± 0,05*

C: grupo controle; R₅₀: animais com restrição alimentar de 50%; RF: animais com alternância entre restrição alimentar de 50% e realimentação; PCI: peso corporal inicial; PCF: peso corporal final; CA: consumo alimentar; PAS: pressão arterial sistólica; VE: peso do ventrículo esquerdo; VD: peso do ventrículo direito. Valores expressos como média ± DP (n = 7). * significativo para p < 0,05 vs. C; [†] p < 0,05 vs. R₅₀. ANOVA de uma via e teste de Tukey post hoc.

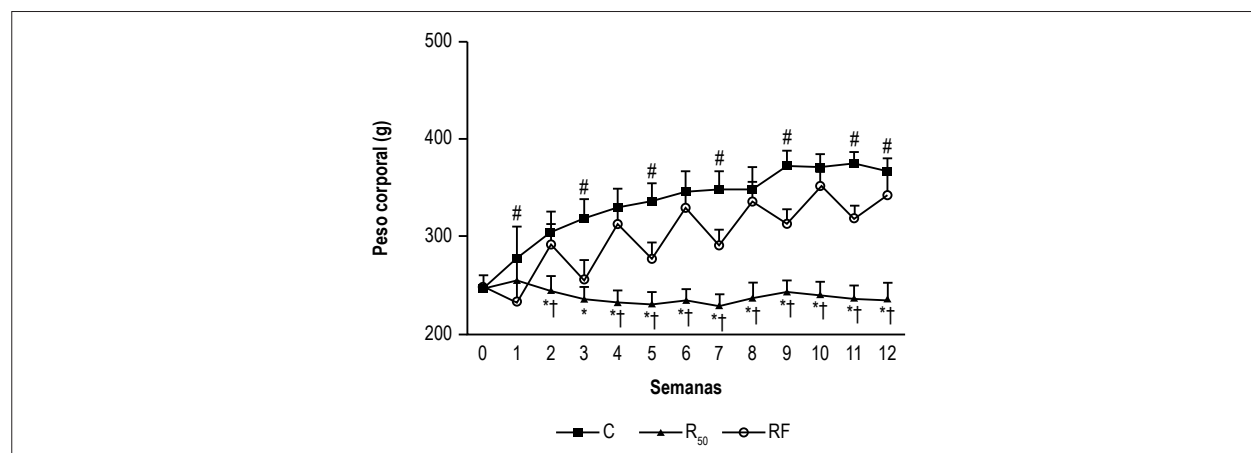


Figura 1 – Alterações do peso corporal após 90 dias de tratamento. Grupos: controle (C, quadrados, n = 7); animais submetidos a restrição alimentar de 50% (R₅₀, triângulos, n = 7); e animais submetidos a alternância de restrição alimentar de 50% e realimentação (RF, círculos, n = 7). Valores expressos como média ± DP; * significativo para p < 0,05, R₅₀ vs. C; [†] p < 0,05, RF vs. R₅₀; # p < 0,05, C vs. RF. ANOVA de duas vias para medidas repetidas; teste de Bonferroni post hoc. Fonte: grupo de pesquisa.

grupo R₅₀ em concentração de Ca²⁺ de 5,2 mM se comparados aos do grupo RF. Quando submetidos às manobras inotrópicas, TD, PS e +dL/dt foram semelhantes nos grupos RF e R₅₀. Em relação à função cardíaca de ratos do grupo C após estimulação com Ca²⁺, aqueles submetidos a ciclos de jejum/realimentação apresentaram comportamento similar (Figuras 2A-F). O único resultado significativo entre os grupos C e R₅₀ foi observado na mais alta concentração de Ca²⁺ (5,2 mM); -dL/dt foi significativamente mais baixa no grupo R₅₀ do que no grupo C (C: 2,66 ± 0,35 vs. R₅₀: 2,18 ± 0,33 ML/s, p < 0,05) (Figura 2E).

Estimulação com isoproterenol

Os ciclos de jejum/realimentação elevaram +dT/dt, -dT/dt e -dL/dt na concentração mais alta de isoproterenol (1 μM) em comparação aos valores do grupo R₅₀, indicando um efeito inotrópico positivo nos miócitos. Em contraste, o grupo RF apresentou redução de +dL/dt em comparação

ao grupo R₅₀ para a mesma concentração de isoproterenol (Figura 3F). Além disso, efeitos similares foram observados em +dT/dt e -dT/dt a 1 μM de isoproterenol no grupo C quando comparado ao R₅₀ (Figuras 3B e C). Ademais, os ratos do grupo RF apresentaram maior +dL/dt na condição basal e concentrações de isoproterenol (0,01 μM) em comparação aos do grupo C (Figura 3F). Não houve diferença significativa nos dados mecânicos (TD e PS) sob estimulação inotrópica com isoproterenol entre os grupos (Figuras 3A e D).

Morfologia miocárdica

Os ratos do grupo C mostraram características morfológicas normais, com miofibrilas preenchendo todo o sarcoplasma, sarcômeros bem definidos, mitocôndrias com cristas lamelares, membranas sarcoplasmáticas com aspecto regular, retículo sarcoplasmático entre as miofibrilas e núcleos com cromatina não condensada (Figuras 4A e B). O grupo R₅₀ apresentou alterações focais, como desorganização ou

Tabela 3 – Contração isotônica dos grupos na condição basal

	Grupos		
	C	R ₅₀	RF
PS (%)	19 ± 3	18 ± 3	20 ± 2
-dL/dt (ML/s)	1,89 ± 0,40	1,60 ± 0,36	2,19 ± 0,45 [†]
TPS (ms)	168 ± 26	205 ± 14 [*]	161 ± 14 [†]
+dL/dT (ML/s)	4,28 ± 1,26	4,13 ± 1,11	4,79 ± 0,86
TR ₅₀ (ms)	58 ± 10	76 ± 12 [*]	53 ± 9 [†]
AS (mm ²)	0,95 ± 0,22	0,85 ± 0,17	0,91 ± 0,18

C: grupo controle; R₅₀: animais com restrição alimentar de 50%; RF: animais com alternância entre restrição alimentar de 50% e realimentação; OS: porcentagem de encurtamento; -dL/dt: velocidade máxima de encurtamento; TPS: tempo para encurtamento máximo; +dL/dT: velocidade máxima de relaxamento; TR₅₀: tempo para tensão desenvolvida decrescer 50% de seu valor máximo; AS: área seccional do músculo. Valores expressos como média ± DP (n = 7) na concentração basal de cálcio (1,25 mM); * significativo para p < 0,05 vs. C; [†] p < 0,05 vs. R₅₀; ANOVA de uma via e teste de Tukey post hoc.

Tabela 4 – Contração isométrica dos grupos na condição basal

	Grupos		
	C	R ₅₀	RF
DT (g/mm ²)	6,17 ± 1,24	6,37 ± 1,14	7,18 ± 1,20
TR (g/mm ²)	1,06 ± 0,12	1,12 ± 0,31	1,07 ± 0,17
+dT/dt (g/mm ² /s)	77 ± 17	63 ± 13	93 ± 18 [†]
TPT (ms)	146 ± 27	184 ± 19 [*]	128 ± 25 [†]
-dT/dt (g/mm ² /s)	29 ± 5	22 ± 4	33 ± 9 [†]
TR ₅₀ (ms)	174 ± 40	224 ± 32 [*]	171 ± 21 [†]
AS (mm ²)	0,95 ± 0,22	0,85 ± 0,17	0,91 ± 0,18

C: grupo controle; R₅₀: animais com restrição alimentar de 50%; RF: animais com alternância entre restrição alimentar de 50% e realimentação; TD: tensão desenvolvida; TR: tensão de repouso; TPT: tempo para atingir o pico de tensão; +dT/dt: velocidade máxima de variação da tensão desenvolvida; -dT/dt: velocidade máxima de variação de decréscimo da tensão desenvolvida; TR₅₀: tempo para tensão desenvolvida decrescer 50% de seu valor máximo; AS: área seccional do músculo. Valores expressos como média ± DP (n = 7) na concentração basal de cálcio (1,25 mM); * significativo para p < 0,05 vs. C; [†] p < 0,05 vs. R₅₀; ANOVA de uma via e teste de Tukey post hoc.

ausência de miofibrilas, algumas mitocôndrias polimórficas com número reduzido de cristas e áreas de dilatação do retículo sarcoplasmático (Figuras 4C, D e E). Nos ratos do grupo RF, a única alteração observada foi a perda das cristas mitocondriais em algumas organelas. A maioria das fibras apresentou morfologia normal (Figuras 4F e G).

Discussão

Há pouca informação disponível sobre a relação entre função e morfologia cardíacas durante jejum/realimentação em corações hipertrofiados de SHR. Nesse contexto, esse regime alimentar tornou-se assunto de considerável interesse científico para perda de peso e melhora da saúde cardiometabólica. Assim, o principal achado deste estudo foi que ciclos de jejum/realimentação atenuam o dano causado pela RC. Os resultados revelam que o ciclo jejum/realimentação apresentou elevação dos parâmetros isotônicos e isométricos na condição basal, assim como melhorou a resposta inotrópica miocárdica ao cálcio e isoproterenol. Além disso, o ciclo jejum/realimentação reduziu a atrofia cardíaca e as injúrias morfológicas.

Observou-se menor ganho de peso corporal no grupo RF do que no grupo C (Tabela 1, Figura 1), porém maior ganho de

peso corporal do que no grupo R₅₀. De acordo com a literatura, ocorre redução de cerca de 13% do peso corporal quando os animais são submetidos a 48 horas de jejum.²⁵ Esse resultado parece ser mediado por hormônios, como leptina que regula o apetite e o ganho de corporal. Uma rápida inibição da expressão do gene *ob* no tecido adiposo branco ocorre no jejum, e tal efeito pode ser revertido pela realimentação.^{25,26}

Hipertrofia cardíaca, um importante processo patológico envolvido no remodelamento cardíaco, serve inicialmente como um mecanismo compensatório para preservar o débito cardíaco.²⁷ O remodelamento cardíaco pode ser considerado o primeiro passo na sequência de respostas adaptativas do coração ao estresse causado por um grande número de condições fisiológicas e patológicas, como alterações de cargas de volume e pressão e/ou alterações metabólicas.²⁸ Um estudo recente revelou que o ciclo jejum/realimentação induziu atrofia cardíaca visualizada como uma redução do coração como um todo e do ventrículo esquerdo, assim como da relação VE/PCF. A diminuição do peso do ventrículo esquerdo em relação ao peso corporal é muito comum em pequenos animais submetidos a restrição alimentar²² e jejum/realimentação.²⁹ Inibição da síntese proteica miocárdica

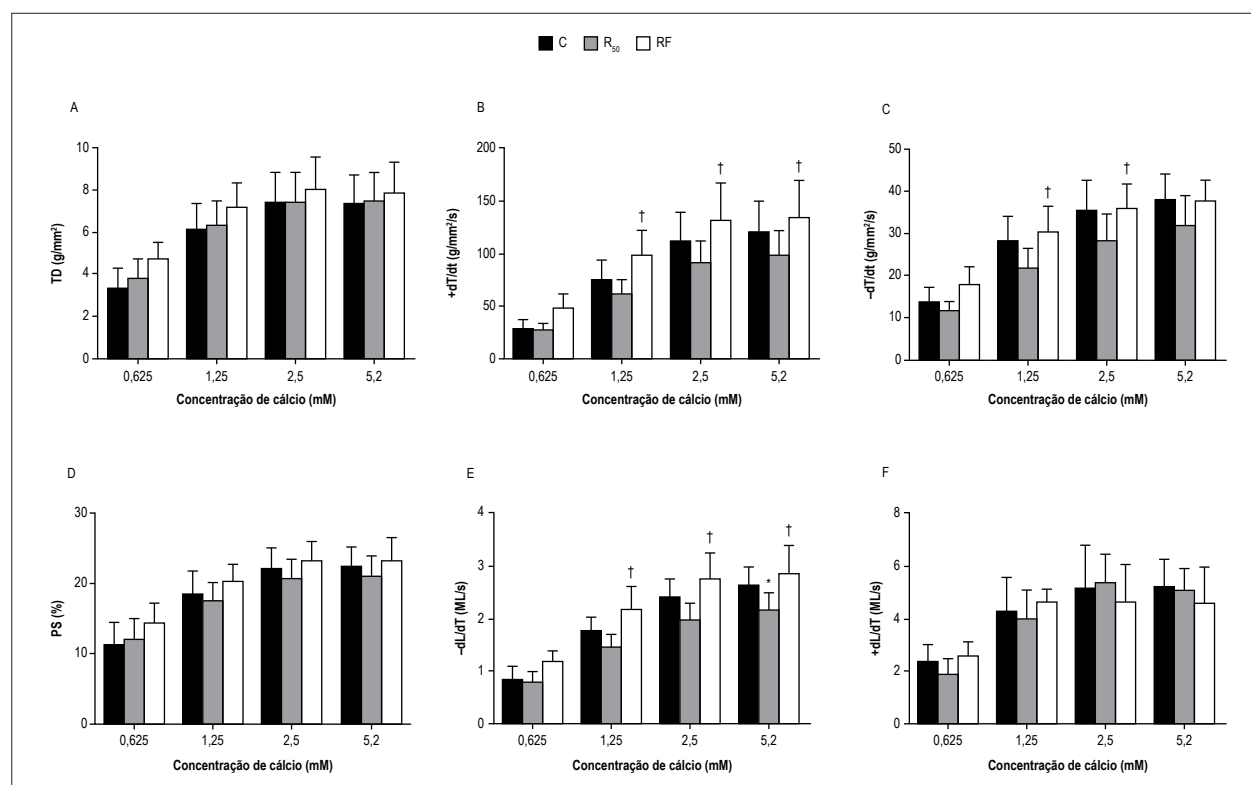


Figura 2 – Efeitos do aumento do cálcio extracelular nos parâmetros miocárdicos isotônicos e isométricos nos músculos papilares do grupo controle (C = barras pretas), de animais com restrição alimentar de 50% (R₅₀ = barras de cor cinza) e de animais submetidos a alternância de restrição alimentar de 50% e realimentação (RF = barras brancas). Experimento do cálcio extracelular: 7 animais em cada grupo. Parâmetros isométricos: A: TD (tensão desenvolvida normalizada para área seccional); B: +dT/dt, g/mm²/s (velocidade máxima de variação da tensão desenvolvida normalizada para área seccional); C: -dT/dt, g/mm²/s (velocidade máxima de variação de decréscimo da tensão desenvolvida normalizada para área seccional). Parâmetros isotônicos: D: PS (porcentagem de encurtamento); E: -dL/dT (velocidade máxima de encurtamento); F: +dL/dT (velocidade máxima de relaxamento. L_{max}: comprimento muscular no pico de TD. Valores expressos como média ± DP; * significativo para p < 0,05 vs. C; † p < 0,05 vs. R₅₀. ANOVA de duas vias para medidas repetidas e teste de Tukey post hoc. Fonte: grupo de pesquisa.

e redução na meia-vida média de proteínas são possíveis explicações para a reduzida massa cardíaca na inanição.³⁰ A síntese proteica, um processo anabólico, é necessária para a hipertrofia cardíaca. Duas importantes vias reguladoras da síntese proteica são inibidas pela AMPK, um regulador primário das vias metabólicas, que desempenha papel essencial em uma ampla variedade de processos celulares de proteção contra hipertrofia cardíaca.³¹ Logo, atrofia cardíaca poderia ser regulada pela via de sinalização comum da AMPK no hipotálamo.

Na análise ultraestrutural, a restrição alimentar causou dano morfológico focal na maioria das fibras dos músculos papilares. As mesmas alterações foram menos intensas na condição de realimentação intermitente. Tal condição parece auxiliar na atenuação dos mecanismos responsáveis por esse dano e atuar através da melhora do anabolismo proteico e retardo da degradação proteica. Achados recentes sugerem que os efeitos benéficos da realimentação resultam de redução na injúria oxidativa e aumento da resistência celular ao estresse.^{2,32} Um possível mecanismo para o nosso resultado pode estar ligado à expressão de atrogina-1, uma E3 ubiquitina-ligase, também conhecida como MAFbx (*muscle atrophy F-box*). As E3-ligasas são parte do sistema ubiquitina-proteassoma

utilizado para degradação proteica durante atrofia muscular. A literatura mostra que a expressão de atrogina-1/MAFbx resulta em atrofia muscular durante condição catabólica.³³ No músculo cardíaco, a expressão de atrogina-1/MAFbx aumenta na insuficiência cardíaca e sobrecarga de pressão.^{33,34}

A análise do músculo papilar isolado mostrou que a restrição alimentar promove disfunção cardíaca, mas a realimentação previne essa situação. Tais estímulos evidenciam que a melhora da função miocárdica atribuída a ciclos de jejum/realimentação relaciona-se a alterações no trânsito do Ca²⁺ intracelular, em especial na recaptura e/ou extrusão do Ca²⁺ citosólico, e sistema beta-adrenérgico. Entretanto, a menor resposta dos ratos privados de alimento ao aumento da concentração de Ca²⁺ extracelular pode estar relacionada com alterações nos mecanismos gerais do ciclo do Ca²⁺, como trocador de Na⁺/Ca²⁺ sarcolemal, canal de Ca²⁺ do tipo L sarcolemal, retículo sarcoplasmático, receptor de rianodina, bomba de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático e sensibilidade dos miofilamentos ao Ca²⁺.³⁵ Em relação aos ciclos de jejum/realimentação, esse processo pode ser mais rápido e equilibrado, mas não foram encontrados estudos que confirme essa afirmação nem demonstre a atividade e a expressão das proteínas reguladoras do trânsito do Ca²⁺.

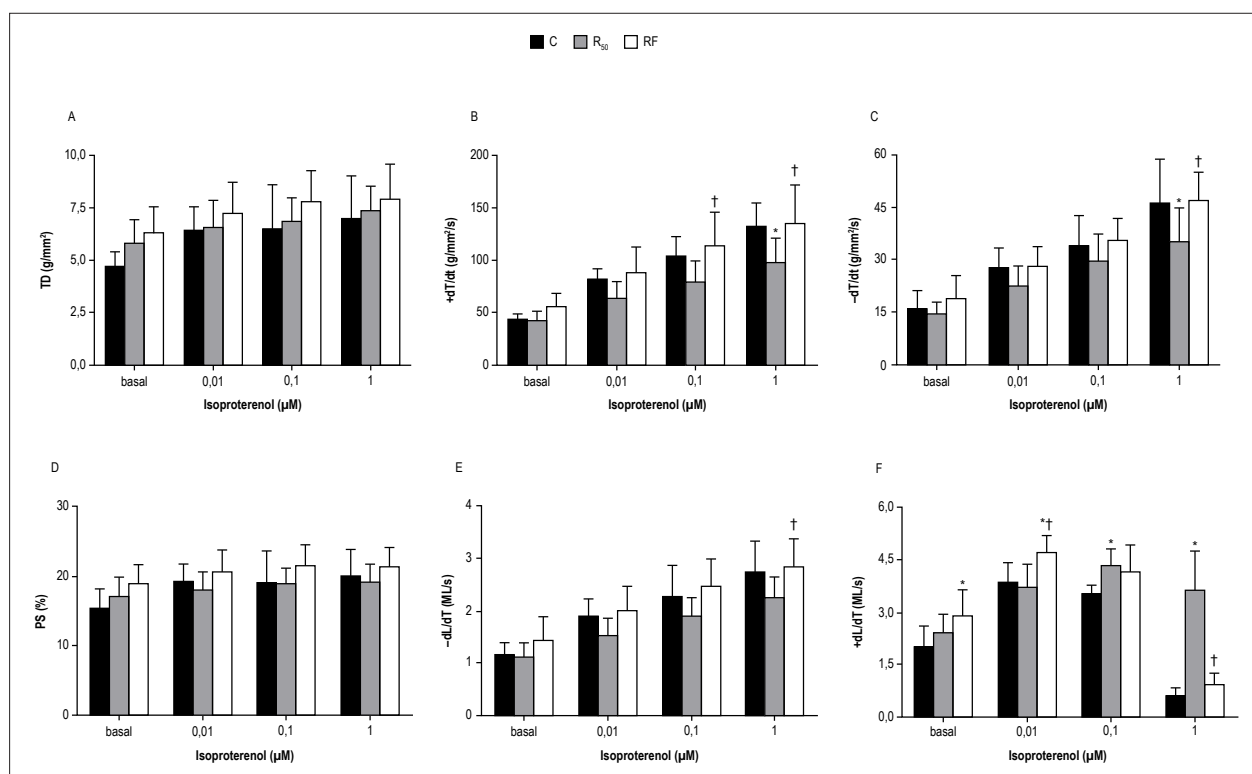


Figura 3 – Efeitos do estímulo com isoproterenol na função miocárdica nos músculos papilares do grupo controle (C = barras pretas), de animais com restrição alimentar de 50% (R₅₀ = barras de cor cinza) e de animais submetidos a alternância de restrição alimentar de 50% e realimentação (RF = barras brancas). Experimento de estímulo com isoproterenol: 7 animais em cada grupo. Parâmetros isométricos: A: TD (tensão desenvolvida normalizada para área seccional); B: +dT/dt, g/mm²/s (velocidade máxima de variação da tensão desenvolvida normalizada para área seccional); C: -dT/dt, g/mm²/s (velocidade máxima de variação de decréscimo da tensão desenvolvida normalizada para área seccional). Parâmetros isotônicos: D: PS (porcentagem de encurtamento); E: -dL/dt (velocidade máxima de encurtamento); F: +dL/dt (velocidade máxima de relaxamento). L_{max}: comprimento muscular no pico de TD. Valores expressos como média ± DP; * significativo para p < 0,05 vs. C; † p < 0,05 vs. R₅₀. ANOVA de duas vias para medidas repetidas e teste de Tukey post hoc. Fonte: grupo de pesquisa.

Outra explicação poderia estar relacionada ao papel da citocina na cardioproteção mediada pelo jejum intermitente. O influxo de células inflamatórias e a produção de mediadores pró-inflamatórios contribuem para a injúria miocárdica.³⁶ Entretanto, a adiponectina pode proteger as células miocárdicas contra a injúria isquêmica ao ativar a via da proteína quinase dependente de AMP cíclico – via Akt, sendo a última parcialmente mediada por restrição calórica.³⁷ Assim, os efeitos benéficos de ciclos de jejum/realimentação podem funcionar através das vias das citocinas anti-inflamatórias.

Poucos estudos avaliaram os componentes beta-adrenérgicos em modelos experimentais de jejum/realimentação.^{25,35} Alguns estudos mostraram que o comprometimento da função cardíaca está relacionado às alterações do sistema beta-adrenérgico,³⁵ enquanto outros não relataram redução da resposta beta-adrenérgica.²⁵ A diminuição no número de beta-receptores cardíacos foi mostrada em vários modelos de hipertensão conhecidos por sua associação com uma elevação na atividade nervosa simpática, incluindo SHR.³⁸ Assim, a associação entre elevação da atividade simpática e infrarregulação de beta-receptores cardíacos é próxima o suficiente para sugerir que a redução no número de beta-receptores após privação alimentar e realimentação indica persistente aumento da atividade simpática cardíaca.

No entanto, neste estudo, não houve dano do sistema beta-adrenérgico nos ratos do grupo RF, pois a função cardíaca foi similar àquela do grupo C. Esses dados tendem a embasar a hipótese de que a estimulação com isoproterenol preserva o sistema beta-adrenérgico e a fosforilação do AMP-cíclico de proteínas relacionadas ao trânsito do Ca²⁺ nos ratos realimentados.

Os ciclos de jejum/realimentação tornaram-se tema de considerável interesse científico como uma abordagem dietética potencial para perda de peso corporal e aperfeiçoamento da saúde cardiometabólica. Os efeitos benéficos do jejum intermitente resultam de pelo menos dois mecanismos: estresse oxidativo e hipótese de resistência ao estresse.³⁹ De acordo com a literatura, durante jejum intermitente, há menor produção de radicais livres nas mitocôndrias e, consequentemente, menor dano oxidativo para as células.³⁹ Outra hipótese é a resistência ao estresse, associada com a elevação da resistência de células de diferentes tecidos à injúria induzida pelos insultos oxidativos, genotóxicos e metabólicos. A conservação da resistência ao estresse em resposta ao jejum intermitente em uma variedade de espécies fornece forte evidência de que esse mecanismo, no caso da restrição alimentar, contribua para prolongar a vida.³⁹

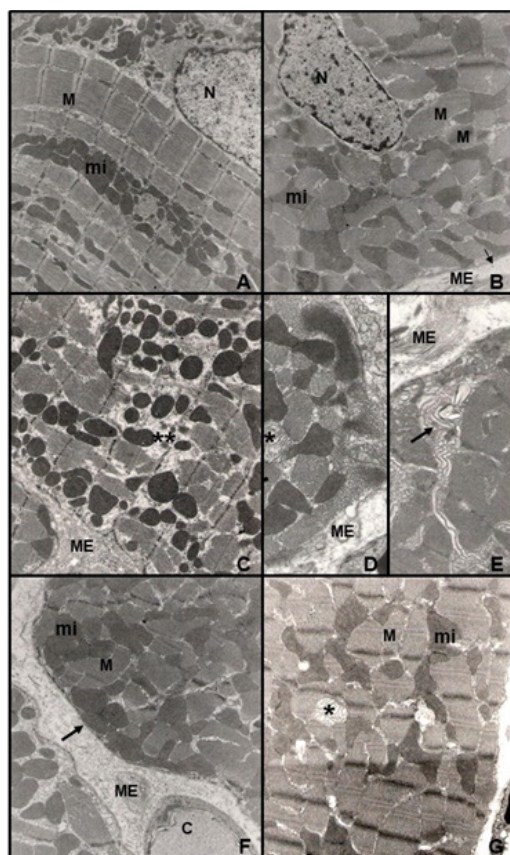


Figura 4 – Estudo ultraestrutural do músculo papilar do ventrículo esquerdo ($n = 3$ por grupo). Fotos A e B correspondem ao grupo controle, fotos C, D e E ao grupo com restrição alimentar (R_{50}) e fotos F e G ao grupo de realimentação (RF). O grupo controle apresentou preservação da ultraestrutura com miofibrilas (M), retículo sarcoplasmático (ponta da seta), mitocôndria (mi), membrana nuclear (N) e membrana plasmática (seta) normais. Os ratos do grupo R_{50} mostraram alterações celulares, como mitocôndrias polimórficas (*), desorganização miofibrilar (**) e pregueamento da membrana plasmática (seta). Durante realimentação, o músculo papilar mostrou preservação de miofibrilas (M), mitocôndrias (mi) e membranas plasmáticas (seta), mitocôndrias polimórficas (*) e capilar (C). Fonte: grupo de pesquisa.

É importante notar que, conforme estudos em roedores e seres humanos, a restrição alimentar intermitente pode promover perda de peso e/ou influenciar favoravelmente vários índices de saúde cardiometabólica, com eficácia igual ou superior à de abordagens convencionais de restrição energética contínua, como a restrição alimentar.²⁹ Os ciclos de jejum/realimentação aumentam a tolerância cardíaca à injúria isquêmica e podem afetar o desenvolvimento de doença cardiovascular, evitando o remodelamento cardíaco pós-infarto e a iminente insuficiência cardíaca crônica.²⁹ Comparando-se as duas abordagens dietéticas, alguns estudos mostraram que a restrição calórica pode exercer seus efeitos benéficos primariamente através da redução do estresse oxidativo, enquanto que os ciclos de jejum/realimentação podem atuar primariamente através do mecanismo de resistência ao estresse,⁴⁰ que pode ter efeito cardioprotetor.

Limitações do estudo

Este estudo não investigou a atividade e a expressão das proteínas reguladoras do trânsito de Ca^{2+} conhecidas por afetar a contração e o relaxamento miocárdico. Além disso, este estudo não avaliou o envolvimento das

citocinas anti-inflamatórias, a produção de radicais livres e a resposta celular ao estresse, que poderiam auxiliar a consolidar os efeitos benéficos do jejum intermitente.

Conclusão

Ciclos de jejum/realimentação promovem efeitos benéficos cardíacos e atenuam o dano miocárdico causado por RC em SHR, contribuindo para reduzir o risco cardiovascular e os prejuízos morfológicos. Além disso, o ciclo de jejum/realimentação promove leve melhora do trânsito do Ca^{2+} e do sistema beta-adrenérgico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Pinotti MF, Cicogna AC, Leopoldo AS; Obtenção de dados: Pinotti MF, Matias AM, Sugizaki MM, Nascimento AF, Pai MD, Leopoldo APL; Análise e interpretação dos dados: Pinotti MF, Sugizaki MM, Nascimento AF, Pai MD, Leopoldo APL; Análise estatística: Sugizaki MM, Nascimento AF, Pai MD, Leopoldo APL; Obtenção de financiamento: Cicogna AC; Redação do manuscrito: Pinotti MF, Matias AM, Cicogna AC, Leopoldo AS; Revisão crítica

do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Matias AM, Pai MD, Leopoldo APL, Cicogna AC, Leopoldo AS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP número 04/04654-6.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP sob o número de protocolo 439/2004.

Referências

- World Health Organization. (WHO). Noncommunicable diseases WHO. [Cited in 2016 Sep 26]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>
- Han X, Turdi S, Hu N, Guo R, Zhang Y, Ren J. Influence of long-term caloric restriction on myocardial and cardiomyocyte contractile function and autophagy in mice. *J Nutr Biochem*. 2012;23(12):1592-9.
- Martin B, Mattson MP, Maudsley S. Caloric restriction and intermittent fasting: two potential diets for successful brain aging. *Ageing Res Rev*. 2006;5(3):332-53.
- Dolinsky VW, Morton JS, Oka T, Robillard-Frayne I, Bagdan M, Lopaschuk GD, et al. Calorie restriction prevents hypertension and cardiac hypertrophy in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 2010;56(3):412-21.
- Keenan KP, Laroque P, Ballam GC, Ballam GC, Soper KA, Dixit R, et al. The effects of diet, ad libitum overfeeding, and moderate dietary restriction on the rodent bioassay: the uncontrolled variable in safety assessment. *Toxicol Pathol*. 1996;24(6):757-68.
- Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Aragon FF, Okoshi MP. Myocardial function during chronic food restriction in isolated hypertrophied cardiac muscle. *Am J Med Sci*. 2000;320(4):244-8.
- Haddad F, Bodel PW, McCue SA, Herrick PE, Baldwin KM. Food restriction-induced transformations in cardiac functional and biochemical properties in rats. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(2):606-12.
- Melo DS, Costa-Pereira LV, Santos CS, Mendes BF, Costa KB, Santos CF, et al. Severe calorie restriction reduces cardiometabolic risk factors and protects rat hearts from ischemia/reperfusion injury. *Front Physiol*. 2016 Apr 8;7:106.
- Okoshi K, Matsubara LS, Okoshi MP, Cicogna AC, Fioretto JR, Padovani CR, et al. Food restriction-induced myocardial dysfunction demonstrated by the combination of in vivo and in vitro studies. *Nutr Res*. 2002;22(11):1353-64.
- Cicogna AC, Padovani CR, Okoshi K, Matsubara LS, Aragon FF, Okoshi MP. The influence of temporal food restriction on the performance of isolated cardiac muscle. *Nutr Res*. 2001;21(4):639-48.
- Gut AL, Okoshi MP, Padovani CR, Aragon FF, Cicogna AC. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to calcium cycling and beta-adrenergic system changes. *Nutr Res*. 2003;23(7):911-9.
- Okoshi MP, Okoshi K, Pai VD, Pai-Silva MD, Matsubara LS, Cicogna AC. Mechanical, biochemical, and morphological changes in the heart from chronic food-restricted rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79(9):754-60.
- Ahmet I, Wan R, Mattson M, Lakatta EG, Talan MI. Chronic alternate-day fasting results in reduced diastolic compliance and diminished systolic reserve in rats. *J Card Fail*. 2010;16(10):843-53.
- Longo VD, Mattson PM. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014;19(2):181-92.
- Fann DY, Ng GY, Poh L, Arumugam TV. Positive effects of intermittent fasting in ischemic stroke. *Exp Gerontol*. 2017 Mar;89:93-102.
- Snorek M, Hodyc D, Sedivý V, Durišová J, Skoumalová A, Wilhelm J, et al. Short-term fasting reduces the extent of myocardial infarction and incidence of reperfusion arrhythmias in rats. *Physiol Res*. 2012;61(6):567-74.
- Wiggins JE, Goyal M, Sanden SK, Wharram BL, Shedden KA, Misk DE, et al. Podocyte hypertrophy, "adaptation," and "decompensation" associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(10):2953-66.
- Gouw AM, Efe G, Barakat R, Preecha A, Mehdizadeh M, Garan AS, et al. Roles of estrogen receptor-alpha in mediating life span: the hypothalamic deregulation hypothesis. *Physiol Genomics*. 2017;49(2):88-95.
- Winter TA, O'Keefe SJ, Callanan M, Marks T. The effect of severe undernutrition and subsequent refeeding on the whole-body metabolism and protein synthesis in human subjects. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;29:221-8.
- Ševela S, Novák F, Kazda A, Brodská H. [Refeeding syndrome]. *Cas Lek Cesk*. 2016;155(2):34-40.
- Young EA, Cantu TL, Harris MM. Gastrointestinal and cardiac response to refeeding after low-calorie semistarvation. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(5):922-9.
- Ameredes BT, Daood MJ, Watchko JF. Refeeding reverses cardiac myosin shifts induced by undernutrition in aged rats: modulation by growth hormone. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30(8):1525-33.
- Freund HR, Holroyde J. Cardiac function during protein malnutrition and refeeding in the isolated rat heart. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10(5):470-3.
- Pinotti MF, Leopoldo AS, Silva MD, Sugizaki MM, do Nascimento AF, Lima-Leopoldo AP, et al. A comparative study of myocardial function and morphology during fasting/refeeding and food restriction in rats. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(5):175-82.
- Pinotti MF, Silva MD, Sugizaki MM, Diniz YS, Sant'Ana LS, Aragon FF, et al. Effect of unsaturated fatty acids on myocardial performance, metabolism and morphology. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(2):305-12.
- Trayhurn P, Thomas ME, Duncan JS, Rayner DV. Effects of fasting and refeeding on *ob* gene-expression in white adipose-tissue of lean and obese (*ob/ob*) mice. *FEBS Lett*. 1995;368(3):488-90.
- Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, McMullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol*. 2015;89(9):1401-38.
- Wu QQ, Xiao Y, Yuan Y, Ma ZG, Liao HH, Liu C, et al. Mechanisms contributing to cardiac remodelling. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(18):2319-45.

29. Lee SR, Ko TH, Kim HK, Marquez J, Ko KS, Rhee BD, et al. Influence of starvation on heart contractility and corticosterone level in rats. *Pflugers Arch.* 2015;467(11):2351-60.
30. Samarel AM, Parmacek MS, Magid NM, Decker RS, Lesch M. Protein synthesis and degradation during starvation-induced cardiac atrophy in rabbits. *Circ Res.* 1987;60(6):933-41.
31. Feng Y, Zhang Y, Xiao H. AMPK and cardiac remodelling. *Sci China Life Sci.* 2018;61(1):14-23.
32. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017 Oct;39:46-58.
33. Carvalho RF, Castan EP, Coelho CA, Lopes FS, Almeida FL, Michelin A, et al. Heart failure increases atrogin-1 and MuRF1 gene expression in skeletal muscle with fiber type-specific atrophy. *J Mol Histol.* 2010;41(1):81-7.
34. Razeghi P, Baskin KK, Sharma S, Young ME, Stepkowski S, Essop MF, et al. Atrophy, hypertrophy, and hypoxemia induce transcriptional regulators of the ubiquitin proteasome system in the rat heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;342(2):361-4.
35. Gut AL, Sugizaki MM, Okoshi MP, Carvalho RF, Pai-Silva MD, Aragon FF, et al. Food restriction impairs myocardial inotropic response to calcium and beta-adrenergic stimulation in spontaneously hypertensive rats. *Nutr Res.* 2008;28(10):722-7.
36. Souza Junior AL, Malfitano C, Figueroa D, de Souza LE, Ignotti E, Irigoyen MC, et al. Effect of fasting and refeeding on the consequences of myocardial infarction in rats. *Integr Mol Med.* 2015;31(1):478-83.
37. Dogan S, Ray A, Cleary MP. The influence of different calorie restriction protocols on serum pro-inflammatory cytokines, adipokines and IGF-I levels in female C57BL6 mice: short term and long term diet effects. *Meta Gene.* 2017 Jun;12:22-32.
38. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Cardiac adrenergic receptors. *Ann Rev Med.* 1984;35:149-64.
39. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science.* 1996;273(5271):59-63.
40. Mattson MP. Energy intake, meal frequency and health: a neurobiological perspective. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:237-60.



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

Raiva e Doença Arterial Coronariana em Mulheres Submetidas a Angiografia Coronariana: Acompanhamento de 48 Meses

Anger and Coronary Artery Disease in Women Submitted to Coronary Angiography: A 48-Month Follow-Up

Karine Elisa Schwarzer Schmidt, Alexandre Schaan de Quadros, Mauro Regis Moura, Carlos Antonio Mascia Gottschall, Márcia Moura Schmidt

Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre, RS – Brasil

Resumo

Fundamento: O controle da raiva mostrou-se significativamente mais baixo em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), independentemente dos fatores de risco tradicionais conhecidos, da ocorrência de eventos prévios, ou de outros aspectos da raiva em estudo prévio do nosso grupo.

Objetivo: Avaliar a associação entre raiva e DAC, sua evolução clínica e preditores de baixo controle de raiva em mulheres submetidas a coronariografia.

Métodos: Trata-se de estudo de coorte prospectivo. Avaliou-se raiva com o Inventário de Expressão de Raiva como Estado e Traço de Spielberger (STAXI). Todas as mulheres agendadas para realização de angiografia coronariana durante o período de estudo foram abordadas consecutivamente. Definiu-se DAC como estenose de uma artéria coronária epicárdica $\geq 50\%$.

Resultados: Este estudo incluiu 255 mulheres, que foram divididas em dois grupos, acima e abaixo da média do controle de raiva (26,99). Aquelas com controle abaixo da média eram mais jovens e tinham história familiar de DAC. As pacientes foram seguidas por 48 meses para verificar a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores.

Conclusão: As mulheres com DAC submetidas a coronariografia apresentaram menor controle de raiva, que se associou com idade e história familiar de DAC. No seguimento clínico, a sobrevida livre de evento não diferiu significativamente entre pacientes com controle de raiva acima da média e aquelas com controle abaixo. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):410-416)

Palavras-chave: Ira; STAXI; Inventário de Personalidade; Doença da Artéria Coronariana/mortalidade.

Abstract

Background: Anger control was significantly lower in patients with coronary artery disease (CAD), regardless of traditionally known risk factors, occurrence of prior events or other anger aspects in a previous study of our research group.

Objective: To assess the association between anger and CAD, its clinical course and predictors of low anger control in women submitted to coronary angiography.

Methods: This is a cohort prospective study. Anger was assessed by use of Spielberger's State-Trait Anger Expression Inventory (STAXI). Women were consecutively scheduled to undergo coronary angiography, considering CAD definition as $\geq 50\%$ stenosis of one epicardial coronary artery.

Results: During the study, 255 women were included, being divided into two groups according to their anger control average (26.99). Those with anger control below average were younger and had a family history of CAD. Patients were followed up for 48 months to verify the occurrence of major cardiovascular events.

Conclusion: Women with CAD undergoing coronary angiography had lower anger control, which was associated with age and CAD family history. On clinical follow-up, event-free survival did not significantly differ between patients with anger control above or below average. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):410-416)

Keywords: Anger; STAXI; Personality Inventory; Coronary Artery Disease/mortality.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Márcia Moura Schmidt •

Avenida Princesa Isabel, 370. CEP 90620-000, Santana, Porto Alegre, RS – Brasil

E-mail: mmoura.pesquisa@gmail.com, mouramarcia050@gmail.com

Artigo recebido em 11/08/2017, revisado em 20/12/2017, aceito em 11/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180165

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem a principal causa de morbimortalidade entre as mulheres em vários países, como EUA e Brasil, e ocorrem mais mortes por DCV (41,3%) do que as próximas sete causas de morte combinadas, havendo um risco seis vezes maior de se morrer por DCV do que por câncer de mama, principal preocupação entre as mulheres.¹ Existem diferenças específicas de gênero quanto à apresentação, fisiopatologia e resultados clínicos; contudo, conforme observado por Shivpuri S. et al.², em uma metanálise apenas 5 dos 21 estudos continham informações específicas do sexo feminino e poucos relatavam as diferenças de gênero.²⁻⁴

Dados recentes mostram um aumento significativo na incidência de doença cardiovascular e mortes entre mulheres de 45 a 54 anos de idade, ao contrário do declínio observado como propensão global e nacional.^{2,5} De acordo com a *American Heart Association*, as mulheres apresentam piores perfis de fatores de risco e maior mortalidade entre as mais jovens comparadas com as mais velhas, além de altas taxas de mortalidade intra-hospitalar, precoce e tardia em comparação com os homens.^{2,6-11} Há evidências crescentes de que fatores psicológicos e estresse emocional, tais como raiva e hostilidade, podem interferir nos comportamentos de saúde e influenciar o início e o curso clínico da doença isquêmica do coração.² Em nível biológico, a emoção da raiva pode levar ao aumento crônico dos níveis de catecolaminas, o que provoca uma resposta inflamatória, gerando aumento dos níveis de interleucina-6,¹² conduzindo à progressão da aterosclerose e, eventualmente, à manifestação clínica de doenças cardiovasculares.¹³⁻¹⁵

Em estudo prévio, encontramos que o controle da raiva foi significativamente mais baixo em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), independentemente de fatores de risco tradicionalmente conhecidos, ocorrência de eventos prévios, ou outros aspectos da raiva.¹⁶

Este estudo objetivou avaliar a associação entre raiva e DAC, a evolução clínica e os preditores de baixo controle da raiva em mulheres submetidas à cineangiogramia.

Métodos

Pacientes

Este foi um estudo de coorte prospectivo. Todas as mulheres agendadas para realização da angiografia coronariana eletiva por suspeita de DAC durante o período de estudo foram abordadas consecutivamente. Foram incluídas mulheres acima de 18 anos, as quais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão foram a indicação de cateterismo para valvopatia, cardiopatia congênita, doenças graves com expectativa de vida < 6 meses, estenose aórtica severa e fração de ejeção < 30%. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, estando de acordo com a Declaração de Helsinque e com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional em Saúde.

Angiografia coronariana

Os procedimentos de angiografia coronária foram realizados pela técnica de Judkins. Todas as análises angiográficas foram

realizadas em pelo menos duas visualizações, sendo a gravidade das lesões obstrutivas coronarianas avaliada com um sistema de calibração digital previamente validado (Siemens Axiom Artis - Munique, Alemanha). Nitroglicerina intracoronariana foi administrada rotineiramente a uma dose de 100-200 µg antes das medições. Definiu-se DAC como estenose ≥ 50% em pelo menos uma artéria epicárdica principal.

Avaliação da raiva

A raiva é um estado emocional que varia de intensidade, desde um leve aborrecimento ou irritação até a fúria, e flutua com o passar do tempo em função do que é percebido como injustiça ou frustração.¹⁷ A avaliação da raiva foi realizada através do Inventário de Expressão de Raiva como Estado e Traço de Spielberger (STAXI),¹⁷ instrumento traduzido para várias línguas, validado no Brasil e recomendado pelo Conselho Federal de Psicologia. Compreende 40 afirmativas a respeito da intensidade da raiva, como os pacientes costumam se sentir e com que frequência experienciam sentimentos de raiva. É uma escala Likert de 4 pontos, sendo pontuado da seguinte forma: 1 para “quase nunca”; 2 para “algumas vezes”; 3 para “frequentemente”; e 4 para “quase sempre”. O teste é subdividido em subescalas: estado, traço (temperamento e reação) e expressão (raiva dentro, raiva fora e controle da raiva). O traço da raiva demonstra tendências duradouras da personalidade. É avaliado por meio de questões como: “Eu me irrita com facilidade”, “Fico irritado(a) quando não recebo reconhecimento por ter feito um bom trabalho”. A expressão da raiva fornece uma avaliação de como a raiva é experimentada: se é suprimida, expressada ou controlada. (Exemplos: “Eu guardo as coisas dentro de mim”, “Faço coisas como bater com a porta”, “Fervo por dentro, mas não demonstro”). Como o estado de raiva avalia a intensidade da emoção naquele momento, essa subescala não foi utilizada com a amostra de pacientes hospitalizados.

Características clínicas no início do estudo

As características clínicas e socioeconômicas, fatores de risco para DAC, história médica pregressa, apresentação clínica de DAC e histórico de diagnóstico psicológico foram avaliados e incluídos em um banco de dados dedicado. A hipertensão foi definida por diagnóstico prévio ou uso de anti-hipertensivos. A dislipidemia foi considerada presente naqueles com diagnóstico prévio ou uso de drogas hipolipemiantes. O diabetes mellitus foi definido pelo uso prévio de insulina ou hipoglicemiantes, ou documentada glicemia de jejum > 126 mg/dl em duas ocasiões. A história prévia de depressão foi definida como a ocorrência de pelo menos um episódio depressivo maior que tenha necessitado tratamento com antidepressivos.

Desfechos

O desfecho do evento cardiovascular primário foi um composto da ocorrência de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (IAM), revascularização do miocárdio ou hospitalização por angina. A morte cardiovascular foi definida como qualquer morte por causas cardíacas imediatas (IAM, choque cardiogênico, arritmia), ou morte de causa desconhecida. O IAM foi considerado presente quando

houve: 1) aumento e/ou queda gradual de biomarcadores cardíacos (preferencialmente troponina) com pelo menos um valor acima do percentil 99 e pelo menos um dos seguintes critérios: 1) dor torácica > 10 minutos ou novas alterações ST-T ou novo bloqueio do ramo esquerdo; ou 2) desenvolvimento de ondas Q patológicas ($\geq 0,03$ segundos de duração e ≥ 1 mm de profundidade) em ≥ 2 derivações precordiais contíguas ou ≥ 2 derivações de membros adjacentes; ou 3) evidência de perda de miocárdio viável ou nova anormalidade de movimento da parede regional em qualquer exame de imagem. A revascularização miocárdica incluiu intervenção coronária percutânea primária (ICPp) ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) que ocorreu após a entrada no estudo. A hospitalização por angina foi definida pela admissão hospitalar por mais de 24 horas para avaliar ou tratar a dor torácica cardíaca, sem ocorrência de IAM ou necessidade de revascularização miocárdica.

Seguimentos

As participantes foram acompanhadas durante 48 meses, através de consultas e contatos telefônicos, para verificar a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (ECVM), definidos como morte cardiovascular, IAM, revascularização do miocárdio (por CRM ou ICP) e hospitalização por angina > 24 horas.

Análise estatística e justificação do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado com um poder de 80, α de 0,05 e um intervalo de confiança de 95%. Pelo menos 250 indivíduos seriam necessários para detectar um risco relativo de 1,60,¹⁸ considerando a incidência de ECVM de 30% no grupo total de mulheres. As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio-padrão, e as variáveis categóricas foram expressas em número absoluto e porcentagem. As características das pacientes com DAC foram comparadas às de pacientes sem DAC, utilizando o teste *t* de Student para amostras independentes para variáveis contínuas e o teste Qui-quadrado para valores categóricos. Da mesma forma, as mulheres foram divididas em dois grupos, acima e abaixo da média (26,99), e suas características demográficas, fatores de risco, história pregressa e escores do STAXI foram comparados com o teste *t* de Student ou com o Qui-quadrado. O alfa de Cronbach foi utilizado para avaliar a consistência interna das subescalas STAXI. O teste Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificação da normalidade da distribuição dos escores. Análise de regressão logística múltipla foi utilizada para avaliar as variáveis associadas à DAC e ao controle da raiva na angiografia basal. As curvas de Kaplan-Meier e o teste *log-rank* foram utilizados para comparar a sobrevida livre de eventos entre pacientes com escore de controle da raiva acima e abaixo da média da amostra. Para todos os testes, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todos os dados foram registrados em banco de dados do Excel e analisados com o pacote estatístico SPSS, versão 24.0 para Windows.

Resultados

Entre 29/11/2009 e 03/02/2010, foram incluídas 255 participantes. A Tabela 1 apresenta os resultados de acordo com a presença de DAC, história clínica e diferentes

subescalas do STAXI. As pacientes com DAC apresentaram mais antecedentes de procedimentos cardíacos (CRM e ICPp) e menor média no controle da raiva do que pacientes sem DAC. Essas últimas eram mais frequentemente casadas do que aquelas com DAC. Outros fatores de risco, história médica prévia e subescalas de raiva não apresentaram diferenças significativas. Na regressão logística múltipla (Tabela 2), encontramos baixo controle de raiva, história prévia de CRM ou ICP e estado civil relacionado à DAC.

As pacientes foram acompanhadas por 48 [39-49] meses para verificar a ocorrência de ECVM. Da amostra inicial de 255 pacientes, não foi possível entrar em contato com 10 mulheres (3,9%), totalizando 245 participantes, 89 com controle de raiva abaixo da média e 156, acima da média. A Tabela 3 apresenta as características básicas das pacientes quanto ao controle da raiva, mostrando 36,3% das mulheres com controle da raiva abaixo da média e 63,7%, acima da média. Foi possível observar que aquelas com controle da raiva abaixo da média eram mais jovens ($58,1 \pm 8,9$ vs $62,2 \pm 10,9$, $p < 0,001$) e apresentavam maior prevalência de história familiar de DAC (53,9% vs 29,5%, $p < 0,001$) do que aquelas com controle da raiva acima da média. Outras características como peso, diabetes, eventos coronarianos anteriores (IAM, ICP, CRM) e outros fatores de risco não foram diferentes entre os dois grupos. Entretanto, as pacientes com controle de raiva abaixo da média apresentaram uma tendência à menor prevalência de hipertensão ($p = 0,09$) e de CRM prévia ($p = 0,11$). Na regressão logística (Tabela 4), apenas a idade e os antecedentes familiares de DAC foram preditores de baixo controle da raiva. Conforme a Figura 1, não houve diferenças significativas na sobrevida livre de eventos entre pacientes com controle de raiva abaixo e acima de 27 pontos ($p = 0,62$).

Discussão

Com o presente estudo, foi possível identificar que o baixo controle da raiva mostrou associação com a DAC angiograficamente detectada. Em nosso estudo, encontramos uma maior porcentagem de pacientes casadas no grupo sem DAC, indicando a importância do suporte social na adesão e na assistência à saúde.¹⁹ As mulheres que apresentaram baixo controle da raiva tinham história familiar positiva para a DAC e eram mais jovens. Este estudo corrobora o estudo de Haukalla et al.,²⁰ que verificou que indivíduos com menor índice de controle de raiva apresentaram maior risco para a primeira incidência de doença cardiovascular fatal e não fatal do que aqueles com maior pontuação.

Nessa amostra, as mulheres com baixo controle de raiva eram mais jovens. Essa característica pode ser interpretada no sentido de que as relações sociais, com o avanço da idade, são moduladas através da regulação emocional, o que significa que, com o passar do tempo e, posteriormente, com o processo de envelhecimento, aprendem-se formas mais apropriadas de se comportar socialmente, exercendo mais controle sobre as emoções e reações.²¹ Conforme a teoria da seletividade socioemocional de Cartensen, com a progressão da idade, surge uma tendência para uma maior valorização dos conteúdos emocionais positivos e de evitação de estados emocionais negativos, em função da adaptação e das alterações de eventos de vida vivenciadas em contextos sociais.^{22,23}

Artigo Original

Tabela 1 – Características clínicas, história médica e escalas STAXI de acordo com a presença de doença arterial coronariana

Características	DAC n= 115 (45,1%)	Sem DAC n = 140 (54,9%)	Total: 255 p*
Idade (anos), média ± DP	61,0 ± 10,5	60,5 ± 9,7	0,65
Branças, n (%)	97 (85,1)	111 (79,9)	0,27
Casadas, n (%)	50 (43,5)	81 (57,9)	0,02
Anos de estudo, anos	6,2 ± 5,4	5,9 ± 4,4	0,65
Trabalho atual, n (%)	26 (22,6)	28 (20,0)	0,61
Morando sozinha, n (%)	28 (24,3)	32 (22,9)	0,78
Fatores de Risco			
Hipertensão, n (%)	102 (88,7)	120 (85,7)	0,48
DM, n (%)	41 (35,7)	20 (27,9)	0,18
Dislipidemia, n (%)	71 (61,7)	73 (52,1)	0,12
Tabagismo, n (%)	28 (24,3)	23 (16,4)	0,11
História familiar de DAC, n (%)	44 (38,3)	52 (37,1)	0,85
Depressão, n (%)	38 (33,0)	55 (39,3)	0,30
IMC (kg/m ²), média ± DP	27,6 ± 5,3	28,4 ± 6,0	0,25
História Médica Pgressa			
IAM prévio, n (%)	30 (26,1)	27 (19,3)	0,19
ICP prévia, n (%)	19 (16,5)	11 (7,9)	0,03
CRM prévia, n (%)	9 (7,8)	0 (0,0)	< 0,001
Subescalas do STAXI			
Traço de raiva (pontos), média ± DP	20,0 ± 7,9	20,7 ± 8,5	0,54
Temperamento de raiva (pontos), média ± DP	8,6 ± 4,1	8,4 ± 4,0	0,69
Reação de raiva (pontos), média ± DP	8,0 ± 3,5	8,6 ± 4,2	0,20
Raiva dentro (pontos), média ± DP	16,03 ± 4,26	16,6 ± 5,2	0,34
Raiva fora (pontos), média ± DP	13,2 ± 4,6	12,9 ± 4,0	0,58
Controle da raiva (pontos), média ± DP	26,2 ± 5,00	27,7 ± 3,7	< 0,001
Expressão de raiva (pontos), média ± DP	19,0 ± 10,3	17,8 ± 9,0	0,29

p* - $p \leq 0,05$, Teste t de Student ou Qui-quadrado; DP: desvio-padrão; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

Tabela 2 – Relação entre doença arterial coronariana e características basais

Características	Coefficiente Beta	95% IC para Coeficiente Beta	Total: 255 p *
Baixo controle da raiva	0,15	0,03 – 0,27	0,01
Casada	- 0,12	- 0,24 – - 0,01	0,03
ICP prévia	0,14	0,04 – 0,40	0,02
CRM prévia	0,16	0,26 – 0,90	< 0,001

p* - $p \leq 0,05$, Teste de Wald; IC: intervalo de confiança; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

De acordo com Shirato et al.,²⁴ as diferenças de gênero também são evidentes nas taxas de sucesso das intervenções aplicadas para melhorar a circulação coronariana (revascularização miocárdica). As mulheres submetidas à angioplastia coronariana apresentam um excelente prognóstico, a longo prazo, após um procedimento bem-sucedido,

semelhante ao observado em homens. No entanto, as complicações relacionadas ao procedimento de ICP e as taxas de mortalidade são três vezes maiores nas mulheres quando comparadas aos homens.²⁴ Haukalla et al.,²⁰ encontraram que o baixo controle de raiva em 10 a 15 anos de seguimento clínico previu doença isquêmica do miocárdio em mulheres, mesmo

Tabela 3 – Características clínicas, história médica pregressa e escalas STAXI conforme o controle da raiva em pacientes com 48 meses de seguimento

Características	Controle da raiva abaixo da média n = 89	Controle da raiva acima da média n = 156	Total: 245 p *
Idade (anos), média ± DP	58,1 ± 8,9	62,2 ± 10,9	0,001
Branças, n (%)	71 (79,8)	128 (83,1)	0,52
Casadas, n (%)	48 (53,9)	79 (50,6)	0,62
Anos de estudo, anos	6,1 ± 4,9	6,1 ± 4,9	0,97
Trabalho atual, n (%)	20 (22,5)	31 (19,9)	0,63
Morando sozinha, n (%)	20,2 (18)	38 (24,4)	0,46
Fatores de Risco			
Hipertensão, n (%)	73 (82,0)	140 (89,7)	0,09
DM, n (%)	33 (37,1)	45 (28,8)	0,18
Dislipidemia, n (%)	49 (55,1)	92 (59,0)	0,55
Tabagismo, n (%)	15 (16,9)	34 (21,8)	0,35
História familiar de DAC, n (%)	48 (53,9)	46 (29,5)	< 0,001
Depressão, n (%)	35 (39,3)	55 (35,3)	0,53
IMC (kg/m ²), média ± DP	28,4 ± 5,4	27,9 ± 5,9	0,55
História Médica Pgressa			
IAM prévio, n (%)	22 (24,7)	34 (21,8)	0,60
ICP prévia, n (%)	8 (9,0)	22 (14,1)	0,24
CRM prévia, n (%)	1 (1,1)	8 (5,1)	0,11
Subescalas do STAXI			
Traço de raiva (pontos), média ± DP	23,67 ± 8,25	18,52 ± 7,53	< 0,001
Temperamento de raiva (pontos), média ± DP	10,20 ± 4,05	7,51 ± 3,74	< 0,001
Reação de raiva (pontos), média ± DP	9,19 ± 4,04	7,81 ± 3,70	0,007
Raiva dentro (pontos), média ± DP	16,85 ± 5,08	16,06 ± 4,65	0,22
Raiva fora (pontos), média ± DP	15,07 ± 4,97	11,81 ± 3,31	< 0,001
Controle da raiva (pontos), média ± DP	22,19 ± 3,66	29,67 ± 1,72	< 0,001
Expressão de raiva (pontos), média ± DP	25,73 ± 9,79	14,21 ± 6,74	< 0,001

p* - p ≤ 0,05, Teste t de Student ou Qui-quadrado; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

Tabela 4 – Associação entre controle da raiva e características basais

Características	Beta Coeficiente	95% IC para Beta Coeficiente	p*
Idade	0,15	0,002 - 0,013	0,01
História familiar de DAC	0,22	0,100 - 0,340	< 0,001
Diabetes mellitus	0,007	- 0,039 - 0,170	0,21
CRM prévia	- 0,06	- 0,480 - 0,140	0,27

p* - p ≤ 0,05, Teste de Wald; IC: intervalo de confiança; DAC: doença arterial coronariana; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

após ajuste para variáveis sociodemográficas, outros fatores de risco cardiovascular e sintomas de depressão.²⁰ No seguimento clínico tardio desse estudo, o baixo controle da raiva não foi associado à ocorrência de ECVm combinados, incluindo a revascularização miocárdica.

Sabe-se, através da literatura disponível, que a raiva também está associada a vários fatores de risco comportamentais, como o uso de tabaco, ingestão alimentar inadequada (dieta hipercalórica e hipersódica), podendo acarretar, a longo prazo, elevação do LDL, hipertensão, diabetes mellitus,

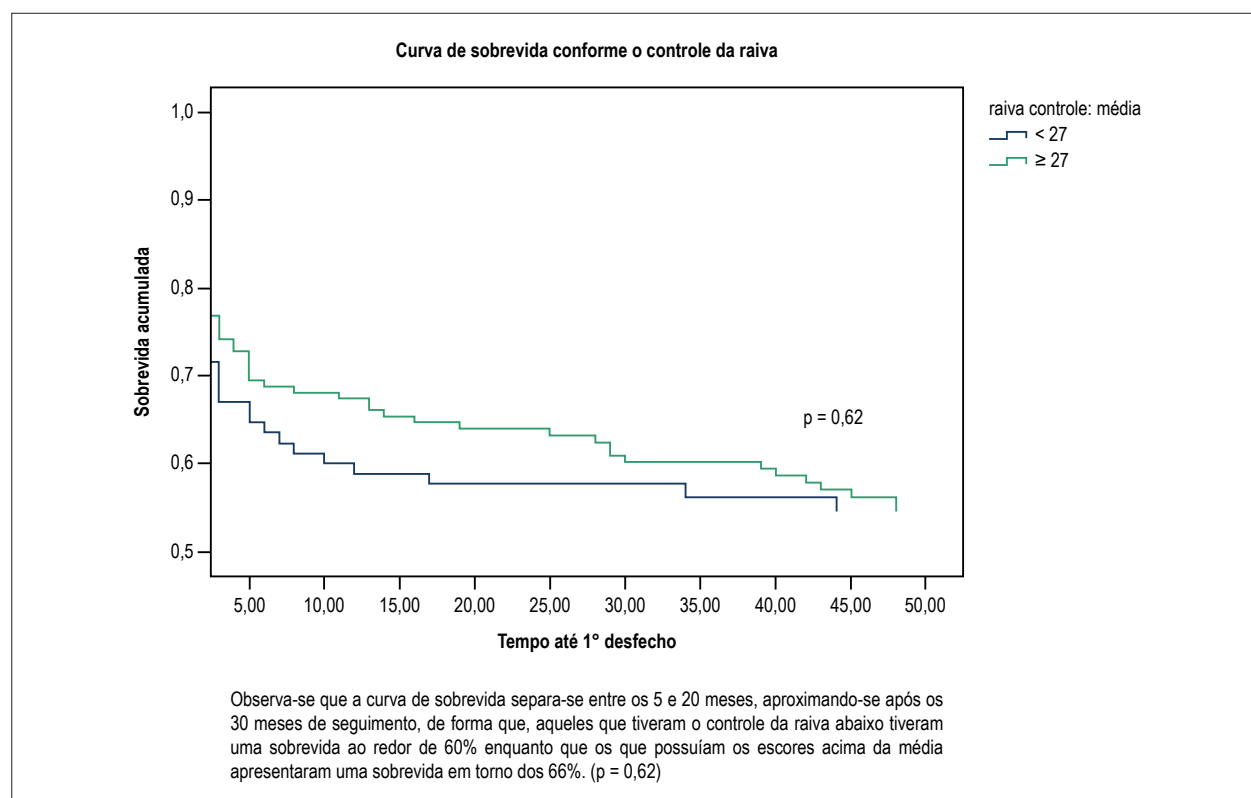


Figura 1 – Curva de sobrevida para eventos cardiovasculares maiores em até 48 meses de seguimento entre mulheres com controle da raiva abaixo e acima da média.

obesidade, dentre outros fatores de risco cardiovasculares.^{13,25} Em um estudo de Pérez-García et al.,²⁶ o mal-estar emocional e o relato de sintomas foram positivamente associados à maior raiva para dentro e menor controle da raiva, e a prática de condutas preventivas estava associada a menor repressão e maior controle da raiva, com melhor canalização e regulação de sentimentos de raiva. A possibilidade de que esses pacientes com baixo controle de raiva também tenham um baixo controle sobre outros comportamentos de risco ou usam-nos como mecanismo de conforto pode ser considerada, uma vez que são descritos os efeitos do bem-estar através de mecanismos neuroendócrinos de liberação hormonal, como a serotonina, produzindo bem-estar após a ingestão energética, o que seria aplicável em situações de estresse/raiva.²⁷

O valor compensatório, cognitivo e afetivo atribuído aos alimentos sobrepõe-se ao controle homeostático e aos sinais fisiológicos de fome e saciedade que controlam a ingestão de alimento e o peso corporal.^{27,28} Tal processo, por sua vez, provocaria, se continuamente evocado, a DAC como um fator associado não apenas à emoção da raiva, mas a todo o mecanismo inadequado de enfrentamento que poderia acompanhá-la.

Forças e limitações

Este estudo tem a sua força na apresentação de uma amostra de mulheres, que são geralmente sub-representadas em ensaios clínicos. Esse é um recorte do mundo real, com poucas perdas por um longo período de acompanhamento.

As avaliações dos fatores de risco foram feitas com base nas entrevistas com as participantes, e pode haver viés de informação. Avaliar a raiva e seu controle, mesmo que com uma ferramenta desenvolvida para tal, é uma tarefa árdua, considerando que os traços de personalidade podem ser combinados. Toda pesquisa nessa área é um desafio.

Conclusões

As mulheres com DAC submetidas à angiografia coronariana apresentaram uma baixa prevalência de menor controle da raiva. O baixo controle da raiva foi associado à idade e à história familiar de DAC. No seguimento clínico de até 48 meses, não houve diferença significativa no tempo livre de eventos entre pacientes com escore de controle da raiva acima e abaixo da média.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Moura MR, Gottschall CAM, Schmidt MM; Obtenção de dados: Schmidt KES, Schmidt MM; Análise e interpretação dos dados: Schmidt KES, Quadros AS, Moura MR, Gottschall CAM, Schmidt MM; Análise estatística: Schmidt MM; Redação do manuscrito: Schmidt KES, Quadros AS, Schmidt MM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Quadros AS, Moura MR, Gottschall CAM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Márcia Moura Schmidt pelo Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia / Fundação Universitária de Cardiologia sob o número de protocolo 466/12. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Referências

1. Fernandes CE, Pinto Neto JS, Gebara OCE, Santos Filho RD, Pinto Neto AM, Pereira Filho AS, et al. First brazilian guidelines on cardiovascular disease prevention in climacteric women and influence of hormone replacement therapy from Brazilian Cardiology Society and Brazilian Climacteric Association (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1 Suppl 1):1-23.
2. Shivpuri S, Gallo LC, Mills PJ, Matthews KA, Elder JP, Talavera GA. Trait anger, cynical hostility and inflammation in Latinas: variations by anger type? *Brain Behav Immun*. 2011; 25(6):1256-63.
3. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute myocardial infarction in women. *Circulation*. 2016; 133(9):916-47.
4. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(11):936-46.
5. Mansur ADP, Favarato D. Tendências da taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):20-5.
6. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(4):337-45.
7. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, Wang G, Hong Y, Yoon PW. Age-specific gender differences in in-hospital mortality by type of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109(8):1097-103.
8. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307(8):813-22.
9. Egiziano G, Akhtari S, Pilote L, Daskalopoulou SS, GENESIS (GENdEr and Sex Determinants of Cardiovascular Disease), Investigators. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*. 2013;30(3):e108-14.
10. Champney KP, Frederick PD, Bueno H, Parashar S, Foody J, Merz CN, et al. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart*. 2009; 95(11):895-9.
11. Claassen M, Sybrandy KC, Appelman YE, Asselbergs FW. Gender gap in acute coronary heart disease: myth or reality? *World J Cardiol*. 2012; 4(2):36-47.
12. Alam M, Bhandal SJ, Kayani WT, Ahmad W, Shahzad SA, Jneid H, et al. Comparison by meta-analysis of mortality after isolated coronary artery bypass grafting in women versus men. *Am J Cardiol*. 2013;112(3):309-17.
13. Williams JE, Couper DJ, Din-Dzietham R, Nieto FJ, Folsom AR. Race-gender differences in the association of trait anger with subclinical carotid artery atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2007;165(11):1296-304.
14. Puterman E, Epel ES, O'Donovan A, Prather AA, Aschbacher K, Dhabhar FS. Anger is associated with increased IL-6 stress reactivity in women, but only among those low in social support. *Int J Behav Med*. 2014; 21(6):936-45.
15. Markovitz JH. Hostility is associated with increased platelet activation in coronary heart disease. *Psychosom Med*. 1998;60(5):586-91.
16. Schmidt MM, Lopes RD, Newby LK, Moura MR, Stochero L, Gottschall CM, et al. Anger control and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):4338-9.
17. Spielberger CD, Lushene RE, Gorsuch R, Jacobs GA. Manual for the state-trait anger inventory. STAXI. (translation Biaggio A, and brazilian validation of Spielberger CD). São Paulo: Vetor; 2003.
18. Wong JM, Na B, Regan MC, Whooley MA. Hostility, health behaviors, and risk of recurrent events in patients with stable coronary heart disease: Findings From the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(5):e000052.
19. Quadros AS, Welter DI, Camozzatto FO, Chaves Á, Mehta RH, Gottschall CA, et al. Identifying patients at risk for premature discontinuation of thienopyridine after coronary stent implantation. *Am J Cardiol*. 2011;107(5):685-9.
20. Haukkala A, Kontinen H, Latikainen T, Kawachi I, Uutela A. Hostility, anger control, and anger expression as predictors of cardiovascular disease. *Psychosom Med*. 2010;72(6):556-62.
21. Carstensen LL, Pasupathi M, Mayr U, Nesselroade JR. Emotional experience in everyday life across the adult life span. *J Pers Soc Psychol*. 2000;79(4):644-55.
22. Amado NM. Sucesso no envelhecimento e histórias de vida em idosos sócio-culturalmente muito e pouco diferenciados. Success in aging and life stories in elderly socio-culturally diferente; 2008. [Thesis] Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, Instituto Superior de Psicologia Aplicada.
23. Otta E, Fiquer JT. Bem-estar subjetivo e regulação de emoções. (Subjective well-being and emotional regulation). *Psicologia em Revista*, 2004;10(15):144-9.
24. Shirato S, Swan BA. Women and cardiovascular disease: an evidentiary review. *MEDSURG Nursing*. 2010;19(5):282-6.
25. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, Di Battiste PM, Cannon CP, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288(24):3124-9.
26. Pérez-García AM, Sanjuán P, Rueda B, Ruiz MA. Salud cardiovascular en la mujer: el papel de la ira y su expresión. *Psicothema*. 2011;23(4):593-8.
27. Landeiro FM, Quarantini LC. Obesity: neuro-hormonal control of food intake. *R Ci Med Biol. Salvador*. 2011;10(3):236-45.
28. Tataranni PA, Del Parigi A. Functional neuroimaging: a new generation of human brain studies in obesity research. *Obes Rev*. 2003;4(4):229-38.



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

Raiva e Doença Cardiovascular: Uma Relação tão Antiga quanto Complicada

Anger and Cardiovascular Disease: An Old and Complicated Relationship

Carlos Eduardo Lucena Montenegro^{1,2,3} e Sergio Tavares Montenegro^{1,2,3}

Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE-UPE),¹ Recife, PE – Brasil

Centro Cardiológico Ovídio Montenegro (CECOM),² Recife, PE – Brasil

Real Hospital de Beneficência Portuguesa de Pernambuco,³ Recife, PE – Brasil

Há muitos anos relacionam-se os sentimentos negativos com malefícios à saúde. O budismo, por exemplo, refere-se à raiva como um dos três “venenos da mente” (ganância, raiva e loucura).¹ Na primeira edição do *Circulation*, já havia um artigo sugerindo a associação entre estresse e doença cardiovascular.²

Nas últimas décadas, vários estudos tentaram correlacionar fatores psicossociais como raiva, ansiedade, depressão e estresse com doença arterial coronariana (DAC), demonstrando o aumento da incidência de DAC em pacientes com maior incidência desses quadros psíquicos, por exemplo, com um marcado aumento de eventos de infarto agudo do miocárdio (IAM) entre 2008 e 2009, nos Estados Unidos, quando houve a queda da bolsa de valores.³⁻⁵ Esta relação tende a ser significativamente mais importante em mulheres, visto que fatores como baixo status socioeconômico e dupla jornada de trabalho (conciliação de emprego com maternidade), entre outros fatores, são mais comuns na população feminina.⁵ Mais recentemente, um estudo longitudinal de coorte conseguiu demonstrar a associação entre atividade da amígdala cerebral (área envolvida com as emoções) e o aumento de risco de eventos cardiovasculares.⁶

Um problema importante dos estudos que tentam demonstrar objetivamente a relação entre raiva e DAC é a dificuldade de se mensurar objetivamente as emoções, incluindo a raiva. O estudo publicado nessa edição dos *Artigos Brasileiros de Cardiologia* de Schmidt et al.⁷ mensura a raiva das pacientes analisada por meio do Inventário de Expressão de Raiva como estado e traço de Spielberger (STAXI).⁷

Este escore é validado no Brasil para análise da raiva, sendo inclusive recomendado pelo Conselho Federal de Psicologia, e certamente subutilizado em nosso meio.⁸

Dimsdale, em 2008, em seu brilhante trabalho sobre o estado da arte da relação entre estresse psicológico e doença cardiovascular, explica que “qualquer pessoa que comece a ler os trabalhos que analisam esta associação imediatamente nota que parte do problema é que o termo estresse é usado das mais variadas formas”, fazendo com que qualquer estudioso que queira se aprofundar nessa área tenha que ter cuidado com as nuances que envolvem esse assunto.⁹

O estudo de Schmidt et al.¹⁰ também nos mostra que, tão importante quanto demonstrar o valor da raiva como fator de risco para a presença de DAC, é evidenciar que o controle da raiva pode também ter o seu papel, visto que o estudo aponta que mulheres que demonstraram menor controle da raiva tiveram uma tendência à presença de DAC na angiografia coronariana. Porém, esse assunto permanece controverso. Uma revisão sistemática de 36 estudos, incluindo 12.841 pacientes, sendo destes 18 trials que avaliaram o controle da raiva, mostrou que não há diminuição de morte cardiovascular, nem de necessidade de novas revascularizações, quando se implementam estratégias psicoterápicas para pacientes com raiva, ansiedade ou depressão. Houve uma tendência à diminuição de IAM não fatal no grupo da intervenção, mas os 2 maiores trials envolvidos nessa revisão foram nulos para esse desfecho.¹¹

Em resumo, ainda precisamos de mais e melhores evidências para avaliar se essa milenar relação entre raiva e DAC é um fator de risco modificável ou não, e se podemos intervir nesses pacientes. O estudo de Schmidt tem grande valor por ser um dos poucos que fizeram a diferenciação por gênero, que é muito importante na análise dos fatores de risco para DAC. A de gênero. E o fato de envolver apenas mulheres o torna mais valioso, visto que é uma população frequentemente “esquecida” em estudos prospectivos. Além disso, análises prospectivas a esse respeito são sempre bem-vindas para melhorar a qualidade dos dados que temos até o momento sobre esse tema tão relevante.

Palavras-chave

Ira/fisiologia; Estresse Psicológico; Depressão; Doença da Artéria Coronariana; Transtornos de Ansiedade.

Correspondência: Carlos Eduardo Montenegro •

Av. Agamenom Magalhães, 4318. CEP 52010-902, Empresarial Renato Dias, 9º andar, Recife, PE – Brasil

E-mail: ce_montenegro@cardiol.br, ce_montenegro@yahoo.com.br

DOI: 10.5935/abc.20180176

Referências

1. Okawa R. The challenge of enlightenment. London: Sphere;2006.p.35-50.
2. Wolff H. Life stress and cardiovascular disease. *Circulation*.1950;1(2):187-203.
3. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliva K, Zubaid M, Al Mahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*.2004;364(9438):953-62.
4. Fiuza M, Shaw-Shaw DK, Thomas L, Felker GM, O'Connor M. United States stock market performance and acute myocardial infarction rates in 2008-2009 (from the Duke Databank for Cardiovascular Disease). *Am J Cardiol*.2010;106(11):1545-9.
5. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):936-46.
6. Tawakol A, Ishai A, Takx R, Figueroa AL, Ali A, Kaiser Y, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*.2017;389(10071):834-45.
7. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Stai Manual for the Stai-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto(California):Consulting Psychologists Press; 1998.
8. Azevedo A, Wang YP, Goulart AC, Lotufo PA, Bensenor IM. Application of Spielberger's state-trait anger expression inventory in clinical patients. *Arq Neuropsiquiatr*.2010;68(2):231-4.
9. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(13):1237-46.
10. Schmidt KES, Quadros AS, Moura MR, Gottschall CAM, Schmidt MM. Anger and coronary artery disease in women submitted to coronary angiography: A 48-Month follow-up. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(3):410-416
11. Rees K, Bennett P, West R, Davey Smith G, Ebrahim S. Psychological interventions for coronary heart disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10(8):CD002902.



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

Infartos Cerebrais Silenciosos com Fração de Ejeção Reduzida, Intermediária e Preservada em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Silent Cerebral Infarctions with Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction in Patients with Heart Failure

Márcia Maria Carneiro Oliveira,¹ Elieusa e Silva Sampaio,¹ Jun Ramos Kawaoka,² Maria Amélia Bulhões Hatem,³ Edmundo José Nassri Câmara,⁴ André Maurício Souza Fernandes,⁵ Jamary Oliveira-Filho,³ Roque Aras⁶

Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia,¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital Cardio Pulmonar,² Salvador, BA - Brasil

Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) - Universidade Federal da Bahia,³ Salvador, BA - Brasil

Hospital Ana Nery - Universidade Federal da Bahia,⁴ Salvador, BA - Brasil

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde - Universidade Federal da Bahia,⁵ Salvador, BA - Brasil

Ambulatório de Cardiomiopatias e Insuficiência Cardíaca - Universidade Federal da Bahia,⁶ Salvador, BA - Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca predispõe a um risco aumentado de infarto cerebral silencioso, e dados relacionados com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ainda são limitados. Nosso objetivo foi descrever as características clínicas e ecocardiográficas, e os fatores associados com infarto cerebral silencioso, em pacientes com insuficiência cardíaca, de acordo com os grupos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Realizou-se uma coorte prospectiva, em um hospital referência em Cardiologia, entre dezembro de 2015 e julho de 2017. Os grupos da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram: reduzida ($\leq 40\%$), intermediária (41-49%) e preservada ($\geq 50\%$). Todos os pacientes realizaram tomografia de crânio, ecocardiograma transtorácico e transesofágico. Foram estudados 75 pacientes. Infarto cerebral silencioso foi observado em 14,7% da população do estudo (45,5% lacunar e 54,5% territorial), tendo sido mais frequente nos pacientes do grupo de fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (29%) em comparação com a intermediária (15,4%; $p = 0,005$). Não ocorreram casos de infarto cerebral silencioso no grupo de fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada. Na análise univariada, identificou-se associação de infarto cerebral silencioso com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (OR = 8,59; IC95% 1,71- 43,27; $p = 0,009$), preservada (OR = 0,05; IC95% 0,003-0,817; $p = 0,003$) e diabetes melito (OR = 4,28; IC95% 1,14-16,15; $p = 0,031$). Em pacientes com insuficiência cardíaca e sem diagnóstico clínico de acidente vascular cerebral, as frações de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e intermediária contribuíram para ocorrência de infarto cerebral silencioso territoriais e lacunares, respectivamente. Quanto menor foi a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, maior a prevalência de infarto cerebral silencioso.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Infarto Cerebral; Volume Sistólico; Acidente Vascular Cerebral.

Correspondência: Márcia Maria Carneiro Oliveira •

Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia. Rua Dr. Augusto Viana, S/N. CEP 40110-060, Canela, Salvador, BA - Brasil

E-mail: marcia.carneiro@ufba.br, marcianinhas@yahoo.com.br

Artigo recebido em 04/04/2018, revisado em 06/06/2018, aceito em 12/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180140

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) predispõe a um risco aumentado de anormalidades cerebrais, dentre elas o infarto cerebral silencioso, que é definido pela presença de infartos no parênquima encefálico (territorial ou lacunar) verificados por meio de métodos de imagem, sem episódio prévio de acidente vascular cerebral (AVC) documentado.^{1,2}

Os fatores de risco independentes associados ao AVC silencioso na IC geralmente são devido ao comprometimento da função ventricular esquerda, aos padrões restritivos de enchimento diastólico na ecocardiografia, ao contraste ecogênico espontâneo do Átrio Esquerdo (AE) e por lesões ateroscleróticas complexas ou calcificadas na aorta.³⁻⁵

O AVC isquêmico é uma complicação comum na IC, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada (FEVEp) ou FEVE reduzida (FEVER).⁵ A FEVE prediz risco de infartos cerebrais, sobretudo com FEVER. Acredita-se que a redução do fluxo sanguíneo pode favorecer a formação de contraste ecogênico espontâneo, trombos intracavitários e consequentes eventos cardioembólicos.⁶ Entretanto, os dados que explicam o mecanismo do AVC na IC em pacientes com FEVEp ainda são limitados,⁷ e dados relacionados ao AVC e à FEVE intermediária são escassos.

O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e ecocardiográficas e os fatores associados com infarto cerebral silencioso em pacientes com IC de acordo com os grupos de FEVE.

Métodos

Trata-se de uma coorte prospectiva, realizada em hospital de referência no atendimento a pacientes de IC no município de Salvador (BA), entre dezembro de 2015 e julho de 2017. O diagnóstico de IC foi realizado de acordo com as recomendações da *European Society of Cardiology (ESC)*,⁸ com os pacientes que tinham sinais e sintomas de IC, doença cardíaca estrutural relevante (índice de massa corporal do Ventrículo Esquerdo – VE ≥ 115 g em homens e ≥ 95 g em mulheres, ou dilatação atrial esquerda ≥ 40 mm) e ou anormalidade diastólica (relação E/A $< 0,75$ ou $\geq 1,5$, ou tempo de desaceleração da onda E < 140 ms). Os grupos da FEVE foram caracterizados da seguinte forma: FEVER ($\leq 40\%$), FEVE Intermediária (FEVEi; 41-49%) e FEVEp ($\geq 50\%$).⁹ O diagnóstico de fibrilação atrial (FA) foi baseado nas informações disponíveis no prontuário e no eletrocardiograma.

Avaliação da tomografia de crânio

A tomografia de crânio foi realizada em todos os pacientes para identificação de infartos no parênquima encefálico (territorial ou lacunar). Os laudos foram analisados por um neurologista, cego para os dados clínicos dos pacientes. Esses exames foram realizados em aparelho da Toshiba Medical Systems Corporation, 1385 (Shimo Ishigami, Otawara-Shi, Tochigi, Japão).

Avaliação do ecocardiograma transtorácico e transesofágico

Os exames foram realizados por dois médicos ecocardiografistas experientes, conforme recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE).¹⁰ Foi utilizado equipamento comercialmente disponível (Philips IE33, Philips Medical Systems, Andover, MA, Estados Unidos), equipado com transdutor de 5 MHz com sonda transesofágica multiplanar. Posteriormente, as imagens foram gravadas em *pen drive* e revisadas por um médico ecocardiografista.

As medidas analisadas pelo ecocardiograma transtorácico (ETT) foram: diâmetro diastólico e sistólico do VE, diâmetro anteroposterior do AE, diâmetro da raiz da aorta, espessura do septo interventricular e da parede posterior. Essas análises foram obtidas nos planos paraesternal eixo curto e paraesternal eixo longo, utilizando-se o modo M. O cálculo da FEVE se deu pelo método de Simpson biplanar modificado do VE.

Para realização das imagens do ecocardiograma transesofágico (ETE), o paciente foi colocado em uma posição de decúbito lateral esquerdo, e o braço esquerdo foi estendido sobre a cabeça. Os exames foram realizados sob anestesia tópica com xilocaína *spray* a 10% e sob sedação endovenosa. Foi verificada a presença de contraste ecogênico espontâneo e de trombos intracavitários. O trombo intracavitário foi definido como uma massa ecodensa intracardíaca, e o contraste ecogênico espontâneo foi diferenciado pelo seu movimento em redemoinho típico, lembrando fumaça.¹¹

Análise estatística

Os dados coletados foram processados pelo *Statistic Program for Social Sciences* (SPSS), versão 21.0. Para análise dos dados, foi utilizada a estatística descritiva (proporções e medidas de tendência central), média e desvio padrão. No teste de normalidade, foi utilizado Kolmogorov-Smirnov. As médias e proporções foram avaliadas pelo teste *t* de Student, conforme a distribuição da variável. Aplicou-se o teste do qui quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para medidas de associação. Os valores foram considerados estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$ e intervalo de confiança $\geq 95\%$.

Resultados

Foram estudados 75 pacientes. As comparações dos parâmetros clínicos e ecocardiográficos estão descritos na tabela 1. A média da FEVE foi $46 \pm 16,5\%$. Observaram-se contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários no grupo de FEVEr (19,3%), seguido do de FEVEi (15,3%) e do de FEVEp (9,6%). O infarto cerebral silencioso foi observado em 14,7%

da população do estudo (45,5% lacunar e 54,5% territorial), tendo sido detectado com maior frequência nos pacientes do grupo de FEVEr (29%) em comparação com a FEVEi (15,4%; $p = 0,005$). Não ocorreram casos de infarto cerebral silencioso no grupo de FEVEp. Na análise univariada, identificou-se associação de infarto cerebral silencioso com FEVEr (*Odds Ratio* – OR = 8,59; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% 1,71-43,27; $p = 0,009$) e FEVEp (OR = 0,05; IC95% 0,003-0,817; $p = 0,003$). Não houve associação com FEVEi (OR = 1,07; IC95% 0,20-5,65; $p = 0,936$). Identificou-se também a associação de infarto cerebral silencioso com diabetes melito (OR 4,28; IC95% 1,14-16,15; $p = 0,031$).

Discussão

Em nosso estudo, os pacientes com FEVEr tiveram infarto cerebral silencioso em região territorial, e aqueles com FEVEi tiveram infarto cerebral silencioso do tipo lacunar. Não houve infarto cerebral silencioso em pacientes com FEVEp. Evidenciou-se que quanto menor a FEVE, maior a prevalência de infarto cerebral silencioso. Estudo prévio demonstrou que valores reduzidos de FEVE estão associados a pacientes com AVC silencioso ($p = 0,030$).¹²

A prevalência do infarto cerebral silencioso neste estudo foi considerada pequena, se comparada a de outros estudos com pacientes com IC. Em estudo com 117 pacientes com IC avaliados para transplante cardíaco, a prevalência de AVC isquêmico foi de 34%.¹³ No estudo de Kozdag et al.,¹² com 72 pacientes com cardiomiopatia dilatada isquêmica, a prevalência de infarto cerebral silencioso foi de 39%. Entretanto, vale ressaltar que a alta prevalência de infartos silenciosos nestes estudos foi provavelmente o resultado do aumento da gravidade da IC nas populações estudadas.

Outro achado importante foi a associação do diabetes melito com infarto cerebral silencioso. Chen et al.,¹⁴ identificaram que anormalidades no enchimento diastólico precoce do VE são comumente observadas nos pacientes diabéticos, e o mecanismo proposto inclui, dentre outros fatores, a doença microvascular, o que pode justificar os dados encontrados em nosso estudo.

Nos pacientes com FEVEi foi prevalente o infarto cerebral silencioso lacunar, geralmente associado à doença cerebral de pequenos vasos, mas eventualmente de etiologia embólica.¹⁵ Em recente estudo, demonstrou-se claramente que as características clínicas da FEVEi são intermediárias entre FEVEp e FEVEr, ou perto da FEVEp ou da FEVEr, e sugerem que FEVEi é um estágio de transição da FEVEp para FEVEr, ou da FEVEr para FEVEp, ao invés de uma classe distinta da IC.¹⁶ No entanto, os dados ainda são limitados a respeito destes pacientes.

Os pacientes do grupo de FEVEp não apresentaram infarto cerebral silencioso, ao contrário de um estudo sobre grupos de FEVE, no qual as taxas de AVC ou acidente isquêmico transitório foram ligeiramente maiores em pacientes com FEVEp vs. pacientes com FEVEr e FEVEi. Vale mencionar que a FA foi mais comum nestes pacientes com FEVEp, embora a FA estivesse associada ao aumento do risco de AVC ou acidente isquêmico transitório, independentemente da FEVE.¹⁷

Comunicação Breve

Tabela 1 – Comparação de parâmetros clínicos e ecocardiográficos entre os grupos de pacientes com insuficiência cardíaca com e sem infarto cerebral silencioso

Parâmetros	População n = 75	Infartos cerebrais silenciosos		Valor de p*
		Sim (n = 11)	Não (n = 64)	
Idade, anos)	61,8 ± 10,6	62,5 ± 9,1	61,7 ± 10,9	0,817
Sexo masculino	42 (56)	9 (81,8)	33 (51,6)	0,062
Hipertensão arterial	60 (80)	8 (72,7)	52 (81,3)	0,514
Diabetes melito	20 (26,7)	6 (54,5)	14 (21,9)	0,024
Doença isquêmica do coração	47 (62,7)	9 (81,8)	38 (59,4)	0,155
FA permanente	13 (17,3)	3 (27,3)	10 (15,6)	0,346
Classe NYHA=				
I	20 (26,7)	2 (18,2)	18 (28,1)	0,491
II	41 (54,7)	7 (63,6)	34 (53,1)	0,518
III	14 (18,7)	2 (18,2)	12 (18,8)	0,964
Etiologia da IC				
Idiopática	33 (44)	3 (27,3)	30 (46,9)	0,226
Chagásica	27 (36)	5 (45,5)	22 (34,4)	0,479
Isquêmica	10 (13,3)	2 (18,2)	8 (12,5)	0,609
Hipertensiva	3 (4)	1 (9,1)	2 (3,1)	0,351
Valvar	1 (1,3)	-	1 (6,9)	0,676
Reumática	1 (1,3)	-	1 (1,6)	0,676
Subgrupos de FEVE				
Reduzida (≤ 40%)	31 (41,3)	9 (81,8)	22 (34,4)	0,003
Intermediária (41-49%)	13 (17,3)	2 (18,2)	11 (17,2)	0,936
Preservada (≥ 50%)	31 (41,3)	0 (0)	31 (48,4)	
Dados ecocardiográficos				
Diâmetro AE, mm	43,9 ± 8,9	46,2 ± 10,6	42,9 ± 8,5	0,264
Dilatação do VE	31 (41,3)	8 (72,7)	23 (35,9)	0,022
Trombos intracavitários/contraste ecogênico espontâneo				
Trombos intracavitários/contraste ecogênico espontâneo em AE	9 (12,1)	1 (9,1)	8 (12,5)	0,552
Trombos intracavitários/contraste ecogênico espontâneo em AAE	2 (2,6)	1 (9,1)	1 (1,6)	0,351
Medicações				
Aspirina	41 (54,7)	6 (54,5)	35 (54,7)	0,993
Varfarina	13 (17,3)	1 (9,1)	12 (18,8)	0,434
NACO	6 (8)	2 (18,2)	4 (6,3)	0,178

Resultados expressos como média ± desvio padrão ou n (%). *Teste t de Student para variáveis categóricas e qui-quadrado de Pearson para variáveis contínuas. FA: fibrilação arterial; NYHA: New York Heart Association; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AAE: apêndice atrial esquerdo; NACO: novos anticoagulantes orais.

Conclusão

Em pacientes com insuficiência cardíaca e sem diagnóstico clínico de acidente vascular cerebral, as frações de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e intermediária contribuíram para a ocorrência de infarto cerebral silencioso territorial e lacunar, respectivamente. Na fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada, não houve prevalência de infarto

cerebral silencioso; fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e diabetes melito foram associados com infarto cerebral embólico e, quanto menor a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, maior a prevalência de infarto cerebral silencioso. Novos estudos são necessários para elucidar os mecanismos de infarto cerebral silencioso nos grupos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Limitações

O estudo foi unicêntrico, com amostra pequena e não foram realizadas análises de variabilidade intra e interobservador entre os médicos ecocardiografistas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira MMC, Hatem MAB, Câmara EJM, Fernandes AMS, Oliveira-Filho J, Aras R; Obtenção de dados: Oliveira MMC, Sampaio ES, Kawaoka JR, Hatem MAB, Câmara EJM; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Oliveira MMC, Sampaio ES, Kawaoka JR, Hatem MAB, Câmara EJM, Fernandes AMS, Oliveira-Filho J, Aras R; Análise estatística: Oliveira MMC, Sampaio ES, Oliveira-Filho J; Revisão crítica

do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira MMC, Sampaio ES, Kawaoka JR, Hatem MAB, Câmara EJM, Fernandes AMS, Oliveira-Filho J, Aras R.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Márcia Maria Carneiro Oliveira pela Universidade Federal da Bahia.

Referências

1. Haessler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2977-82.
2. Zhu Y, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H, Tzourio C, Chabriat H. Silent brain infarcts : A Review of MRI Diagnostic Criteria. *Stroke*. 2011;42(4):1140-5.
3. Kozdag G, Ciftci E, Vural A, Selekler M, Sahin T, Ural D, et al. Silent cerebral infarction in patients with dilated cardiomyopathy: Echocardiographic correlates. *Int J Cardiol*. 2006;107(3):376-81.
4. Hassell MEC, Nijveldt R, Roos YBW, Majoie CBL, Hamon M, Piek JJ, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(12):696-706.
5. Scherbakov N, Haessler KG, Doehner W. Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2015;2(1):1-4.
6. Kupczyńska K, Kasprzak JD, Michalski B, Lipiec P. Prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast detected by transthoracic and transesophageal echocardiography in the era of harmonic imaging. *Arch Med Sci*. 2013;9(5):808-14.
7. Kim W, Kim EJ. Heart failure as a risk factor for stroke. *J Stroke*. 2018;20(1):33-45.
8. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012; 33(14):1787-847.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of ESC Failure. *Eur Heart J Fail*. 2016;18(8):891-975.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L, et al., Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
11. Lueneberg ME, Monaco CG, Ferreira LDC, Silva CES, Gil MA, Peixoto LB, et al. O Coração como Fonte Emboligênica : Não Basta Realizar Ecocardiograma Transesofágico . É preciso ser bem feito . *Rev Bras Ecocardiogr*. 2003;16(2):1-12.
12. Kozdag G, Ciftci E, Ural D, Sahin T, Selekler M, Agacdiken A, et al. Silent cerebral infarction in chronic heart failure: Ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4(2):463-9.
13. Siachos T, Vanbassel A, Feldman DS, Uber W, Simpson KN, Pereira NL. Silent strokes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2005;11(7):485-9.
14. Chen R, Ovbiagele B, Feng W, Carolina S, Carolina S. Diabetic and stroke epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med*. 2016;135(4):380-6.
15. Ay H, Oliveira-filho J, Buonanno FS, Ezzeddine M, Schaefer PW, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. *Stroke*. 1999; 30(12):2644-50.
16. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1258-69.
17. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):565-74.



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

Por um Modelo de Governança de Autocitação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

For a Model of Self-Citation Governance in Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Marcos Antonio Almeida-Santos,¹ Deyse Mirelle Souza Santos,¹ Beatriz Santana Prado,¹ José Augusto Barreto-Filho²

Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes,¹ Aracaju, SE – Brasil

Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe,² Aracaju, SE – Brasil

A revista Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC) é a publicação científica oficial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) desde 1948. Desde suas origens, a revista ABC tem publicado ininterruptamente artigos em diversas temáticas cardiovasculares, sendo o principal órgão de divulgação da atividade científica cardiológica no Brasil e demais países lusófonos. Atualmente, os artigos são publicados integralmente em dois idiomas (inglês e português) e, a partir de 1950, indexados às principais bases de dados internacionais (Institute of Scientific Information - ISI Web of Science; Cumulated Index Medicus - MEDLINE; Pubmed Central; EMBASE; SCOPUS; SCIELO e LILACS).¹

A editora Thomson Reuters, que possui a base estatística Journal Citation Reports (JCR), desenvolveu o conceito de fator de impacto em 1955, com o intuito de fornecer um instrumento que permite, comparativamente e de maneira quantitativa, avaliar o desempenho de publicações científicas. Ele se baseia na divisão do número de citações dos artigos de uma revista (acadêmica ou técnica) inserida na base de dados do ISI, dividido pelo que total de artigos publicados nessa revista nos dois anos anteriores. Essas estimativas alcançam cerca de 3300 periódicos, 200 áreas temáticas ou especialidades e 100 países.²

O fator de impacto é uma forma métrica de avaliação da revista, de grande influência para os pesquisadores escolherem o melhor periódico a ser publicado. Entretanto, sua validade como indicador do impacto científico vem sendo frequentemente questionada, entre outros motivos, devido à autocitação dos periódicos de forma intencional para elevação o fator de impacto.³ O superuso da prática de autocitação é condenável e, como punição, levou 5 revistas brasileiras a serem excluídas por um ano, em 2013, da JCR.⁴ Portanto, é fundamental que sistemas eficientes de vigilância de tal prática sejam desenvolvidos e implementados pelas revistas científicas que desejam se alinhar aos preceitos éticos recomendados pela comunidade científica.

Palavras-chave

Índice de Periódicos; Publicações Periódicas Como Assunto; Cardiologia; Bases de Dados de Citações; Fator de Impacto de Revistas.

Correspondência: Marcos Antonio Almeida-Santos •

Avenida Gonçalo Prado Rollemberg, 211 Sala 210. CEP 49010-410,

São Jose, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: maasantos@cardiol.br, marcosalmeida2010@yahoo.com.br

Artigo recebido em 23/10/2017, revisado em 04/12/2017, aceito em 08/12/2017

Para tal, desenvolvemos um modelo original de governança de autocitação de publicações científicas, mediante análise dos ABC entre os anos 2000 a 2016 no que concerne ao referencial bibliográfico interno, conhecido como autocitação, válido para o cômputo do fator de impacto.

A pesquisa foi realizada por intermédio do banco de dados dos ABC (<http://www.arquivosonline.com.br>). Os critérios de inclusão foram o período de 2000 a 2016, e os textos classificados como “artigos originais”. Com o intuito de evitar heterogeneidade de dados ou eventual viés de publicação, matérias classificadas como “editorial”, “cartas ao editor”, etc., foram excluídas na pesquisa. Os artigos originais foram classificados por mês, ano, número total de referências, número de referências de artigos publicados nos ABC e número de referências “válidas” para o cômputo do fator de impacto, isto é, até dois anos antes da publicação vigente.

Análise de tendências temporais foram realizadas para o número de publicações “válidas” para o cômputo do fator de impacto, assim como sua relação com o número de citações de artigos da mesma revista e o número total de referências. O pressuposto de estabilidade temporal foi avaliado mediante regressão do tipo “rolling window” (regressão em janela de rolamento), cujos parâmetros foram periodicidade mensal, amostragem não recursiva (ou seja, o tamanho da janela é fixo), janela de sobreposição de subamostras com extensão semestral além do tamanho da amostra, fixado em 1875, dos “artigos originais” publicados entre janeiro/2000 a dezembro/2016 nos ABC. A regressão tipo “rolling window” foi aplicada em modelo de análise de dados contáveis, do tipo Poisson, tendo como variável dependente o número mensal de referências “válidas” para a contagem do fator de impacto, e variável independente o total mensal de referências bibliográficas. Os coeficientes obtidos para sucessivos intervalos de seis meses foram exponenciados com o intuito de representar o “tamanho do efeito” de séries temporais sob a forma de razão de taxa de incidência ou “incidence rate ratio” (IRR). Valores próximos a 1 (com margem de erro estimada em 5%) para um determinado período significam ausência de efeito. Valores inferiores a 1 indicam redução e superiores a 1 sugerem incremento da taxa de incidência com referências válidas.

Com o intuito de avaliar potencial influência entre volumes próximos ou distantes, tendências prévias, previsões futuras, preferência por determinadas épocas do ano e processos estacionários, foram selecionados modelos autorregressivos integrados de média móvel (ARIMA, ou seja, *autoregressive integrated moving average*) de acordo com pré-estimativas e pós-estimativas.

DOI: 10.5935/abc.20180160

As pré-estimativas foram avaliadas mediante periodogramas, correlogramas, gráficos de autocorrelação parcial e total com intervalos de confiança a 95% baseados no teste Q ou “portmanteau” e teste B de Bartlett. As pós-estimativas foram avaliadas mediante cálculo do AIC, isto é, critério de informação de Akaike e filtros (“smoothers”) de identificação de ruído branco gaussiano (“white noise”) em gráficos de séries temporais. Esses caracterizam-se pela tendência à simetria, ausência de correlação com tempos diferentes, e presença de processos estacionários. Apresentou-se o resultado do modelo ARIMA com base nos operadores de tempo usados na investigação do melhor desempenho, tais como o retardo (“lag”), o avanço (“lead”) e a diferença.

A condição de estabilidade dos parâmetros selecionados no modelo ARIMA foi avaliada mediante a estimativa dos autovalores “eigenvalues” e sua disposição gráfica dentro dos limites do círculo da raiz inversa dos polinomiais ARIMA. O valor de p bicaudal inferior a 0,05 foi considerado o critério de significância estatística. O programa estatístico Stata (versão 14,2) foi utilizado para todas as estimativas. A seguir, os resultados da análise, divididos em etapas:

Etapa 1. Foram avaliados 1875 artigos, representando a totalidade dos “artigos originais” publicados entre 2000 a 2016 nos ABC. Na tabela 1, para cada ano, estão apresentados o número de referências por artigo, o número de referências de artigos anteriormente publicados nos ABC e o número de referências válidas para o cálculo do fator de impacto, em média e desvio-padrão.

Etapa 2. As análises numérica e gráfica das autocorrelações não apresentaram resultados compatíveis com tendências temporais, periódicas ou sazonais. Igualmente, o teste Q ou “portmanteau” apresentou resultado compatível com a presença de “ruído branco” tanto em modelos sem a inclusão de “lags” quanto em modelos com a inclusão de até 20 “lags” ($p = 0,49$ e $p = 0,27$, respectivamente), ou seja, ocorreu alternância aleatória do sinal, sem tendências temporais ou fenômenos autoregressivos associados a essa variação.

Etapa 3. Modelos ARIMA de regressão foram testados. O modelo com resultado nos testes de adequação, produzindo valores mais baixos de AIC, utilizou os parâmetros “ p ” (ou extensão de “lags”) = 6, “ d ” (ou “diferença”) de primeira ordem = 1 e “ m ” (ou corte após defasagem em “leads”) = 3. Todos os coeficientes apresentaram valores de p superior a 0,05, incluindo a diferença de primeira ordem e o sigma, que testa a hipótese de a variância nas séries temporais não ser diferente de zero. A estabilidade do modelo foi considerada satisfatória do ponto de vista numérico, por apresentar autovalores inferior a 1 em número absoluto, e do ponto de vista gráfico, por apresentar a raiz inversa dos polinomiais dentro do círculo especificado.

Etapa 4. A regressão em janela de rolamento (“rolling window”) teve como parâmetro uma janela de 6 meses, sequencial. Aplicou-se um modelo de análise de dados contáveis, tipo Poisson, com estimativa “robusta” de variância e covariância. Na figura 1, observam-se a distribuição da IRR de referências “válidas” para o cálculo do fator de impacto.

Tabela 1 – Valor médio e desvio-padrão dos artigos computados entre 2000 a 2016, com relação ao número total de referências por artigo, número de referências de artigos publicados nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia (ABC), e número de referências válidas para o cálculo do fator de impacto

Ano	Referências por artigo	DP*	Referências de artigos ABC	DP*	Referências de impacto	DP*
2000	28,11	2,01	1,29	0,28	0,00	0,00
2001	28,06	1,85	1,21	0,21	0,06	0,02
2002	29,44	1,52	1,18	0,22	0,18	0,07
2003	29,29	1,52	1,18	0,22	0,18	0,07
2004	29,14	1,25	1,14	0,18	0,19	0,05
2005	31,32	1,52	1,36	0,20	0,06	0,02
2006	30,25	1,01	1,38	0,16	0,20	0,42
2007	27,88	0,70	1,54	0,17	0,30	0,04
2008	25,85	0,81	1,30	0,17	0,35	0,07
2009	27,27	0,72	1,92	0,20	0,39	0,07
2010	29,07	0,55	2,00	0,16	0,31	0,04
2011	29,24	0,89	1,47	0,18	0,46	0,07
2012	29,19	0,75	2,00	0,20	0,50	0,06
2013	28,41	0,75	1,92	0,19	0,30	0,05
2014	29,70	0,84	2,11	0,24	0,31	0,07
2015	29,23	0,84	1,59	0,20	0,38	0,08
2016	29,17	0,84	1,65	0,22	0,46	0,09
Média geral	28,87	0,24	1,61	0,04	0,30	0,01

*DP: desvio padrão.

Ponto de Vista

Taxas de IRR em torno de 1 indicam ausência de volatilidade, ou seja, considerando o número total de referências, a taxa de referências “válidas” não se alterou significativamente durante toda a extensão do período de análise. Portanto, o padrão de referenciamento bibliográfico se manteve inalterado ao longo dos últimos 17 anos. No gráfico 1, é possível observar que a extensão do IRR manteve-se à margem de 5%, variando aproximadamente de 0,98 a 1,04 entre os anos de 2000 a 2016.

A avaliação de séries temporais ao longo de 17 anos permitiu detalhar os parâmetros de distribuição de referenciamento e mapear o padrão de autocitação, dados que podem servir de base para comparações entre periódicos diferentes ou com o mesmo periódico, em edições futuras. O principal achado foi a demonstração de um padrão “estacionário” de autocitação no referenciamento de artigos originais publicados nos ABC e válidos para o cômputo do fator de impacto, entre os anos 2000 a 2016. Esse fato sugere que os ABC não aderiram à tentação de aumentar levemente o fator de impacto estimulando a prática da autocitação de seus artigos científicos.

No Brasil, existe um conjunto de procedimentos utilizados nos Programas de Pós-Graduação pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) do Ministério da Educação, para estratificação da qualidade da produção intelectual dos programas *Stricto Sensu* (mestrado profissional, mestrado acadêmico e doutorado), a classificação Qualis. Essa classificação para uma mesma revista, difere de acordo com a área temática. O critério para a classificação Qualis é o valor do fator de impacto, mais precisamente, um valor de corte, que define as diferentes categorias.⁵ Essa classificação está disponível na Plataforma Sucupira.⁶

Os ABC são indexados de acordo com parâmetros formais de avaliação do periódico científico, tais como formato, existência de número de registro no International Standard Serial Number (ISSN), periodicidade, conteúdo científico

representativo, corpo editorial qualificado, revisão feitas por pares (“peer review”), além de conformidade com as normas da Organização Mundial dos Editores Científicos (WAME), outrora denominada de grupo de Vancouver. É também levado em consideração a inserção do periódico nas bases de dados da National Library of Medicine, Pub Med/Medline, ISI e SciELO, Lilacs e dentre outras.^{5,7}

O primeiro cálculo do Fator de Impacto dos ABC, realizado pelo Journal of Citation Report da Thomson Reuters, ocorreu em 2010, e foi igual a 1,315. Desde então, os valores deste índice bibliométrico, documentado pela base de dados da Web of Science (ISI), confirmaram o grau de relevância científica e o escopo dos estudos realizados no Brasil, bem como daqueles realizados internacionalmente e publicados na revista. As classificações colocam os Arquivos no mesmo nível de aproximadamente 30% de revistas internacionais indexadas na base de dados ISI no campo de Cardiologia.² Entre as estratégias para elevar esse indicador, mencionam-se o incremento de critérios para publicação e a internacionalização da revista, algo que tem sido feito em países não anglófonos, por exemplo, mediante o emprego de edições bilíngues. Semelhantes estratégias têm sido utilizadas nos Estados Unidos, México e Coreia do Sul.⁸

Com a inserção da instituição Thomson Reuters no meio científico, passou-se a realizar índices de citações, relatórios estatísticos compilados por computadores, não apenas na produção de periódicos, mas também em termos de frequência de citação. Antes, a compilação dos dados estatísticos ocorria via Science Citation Index (SCI) e, depois, esse processo foi dado continuidade pela Thomson Reuters, que passou a publicar no JCR em 1975 como parte do SCI e do Social Sciences Citation Index (SSCI).⁵ O JCR fornece ferramentas quantitativas para classificação, avaliação, categorização e comparação de revistas.⁹ O fator de impacto é uma dessas formas, permitindo comparações entre revistas diferentes, ano após ano.¹⁰

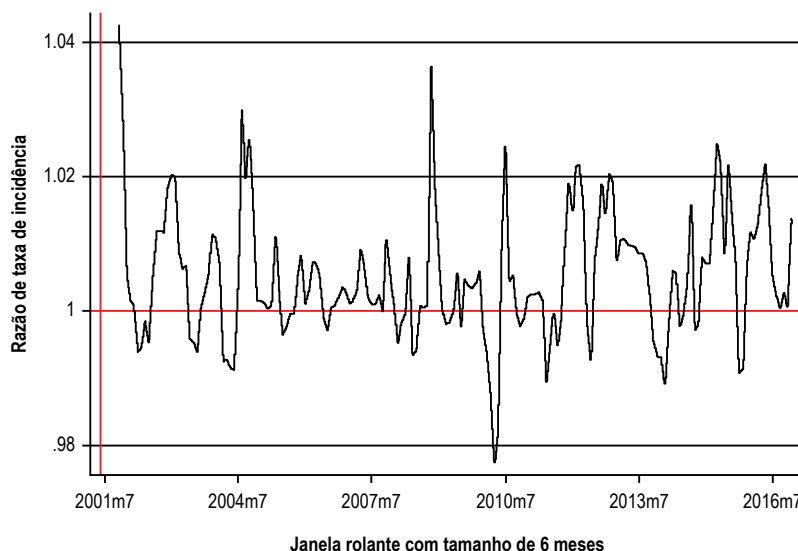


Figura 1 – Valores de Razão da Taxa de Incidência (IRR) para o número de autocitações nos anos 2000 a 2016. Nota: resultados a partir de 2001, pois o ano de 2000 foi utilizado para deflagrar o algoritmo de regressão em janela rolante.

É compreensível que os editores das revistas científicas se empenhem em melhorar a qualidade científica dos artigos a serem publicados, e isso se faz, dentre outras formas, mediante aumento do número de manuscritos recebidos, rigor no processo seletivo e capacitação dos revisores. Não raro, o prestígio e mesmo a sobrevivência de um periódico depende da manutenção e, preferivelmente, do incremento do fator de impacto.¹¹

Entretanto, a aplicação do fator de impacto tem sido também fonte de controvérsia na comunidade científica e acadêmica, tendo esse instrumento sido considerado inadequado,¹² de pouca acreditação,⁶ fonte de perturbação,¹³ um incentivo controverso,¹⁴ uma métrica altamente discutível,¹⁵ a ser eliminada,¹⁶ ou pelo menos um assunto polêmico.¹³ Há também quem considere como arbitrário avaliar a qualidade do material no período de dois anos.¹⁷

Não obstante as críticas, o fator de impacto tem sido utilizado como indicador bibliométrico, ou seja, um parâmetro discriminante da relevância de uma publicação para a comunidade científica.¹²⁻¹⁸

A utilização de um indicador bibliométrico de simples entendimento representa uma importante contribuição, principalmente em decorrência do aumento de revistas eletrônicas e do acesso aos artigos pelo meio digital.¹⁰⁻¹⁷

Porém, faz-se necessário o desenvolvimento de instrumentos de governança capazes de auditar o padrão temporal da taxa de autocitação e identificar incrementos abruptos ou inesperados no fator de impacto, potencialmente associados a vies decorrente de autorreferenciamento inapropriado.

O desenvolvimento do presente modelo permitiu avaliar de forma integrada e dinâmica a taxa de autocitação. No período de

janeiro de 2000 a dezembro de 2016, observou-se um padrão estacionário de autocitação de artigos originais publicados nos ABC, o que condiz com boas práticas de ética na ciência. A partir dos nossos resultados, acreditamos que o presente instrumento de governança possa ter grande utilidade na vigilância dos padrões de autocitação praticados pelas revistas científicas e contribuir para aumentar a transparência do fator de impacto como ferramenta métrica da qualidade dos periódicos científicos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Santos MAA, Barreto-Filho JA; Obtenção de dados: Santos MAA, Santos DMS; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Santos MAA; Redação do manuscrito: Santos MAA, Santos DMS, Prado BS, Barreto-Filho JA; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Santos MAA, Santos DMS, Prado BS, Barreto-Filho JA.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Memorial dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia: história da revista. [Citado em 2017 mar 10]. Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br/memorial/historia.asp>.
2. Evora PRB, Moreira LFP. The representativeness of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia for Brazilian Cardiology Science. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(2):94-6. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150015>.
3. Ronda-Pupo GA. Research evaluation of author's citation-based performance through the relative author superiority index. *Transinformação*. 2017;29(2):191-201. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2318-08892017000200006>.
4. 5 revistas brasileiras são acusadas de trapacear em citações. [Citado em 2013 jul 9]. Disponível em: <http://exame.abril.com.br/ciencia/5-revistas-brasileiras-sao-acusadas-de-inflar-citacoes/>.
5. Araújo CG. Peer review: a constantly-evolving scientific process. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(2):32-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2012000200017>.
6. Brasil. Ministério da Educação. Plataforma Sucupira. [Citado em 2017 mar 20]. Disponível em: https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/index_consultas.jsf.
7. Ruiz MA, Greco OT, Braila DM. Journal impact factor: this editorial, academic and scientific influence. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24(3):273-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382009000400004>.
8. Moreira LF. Role of the International Journal of Cardiovascular Sciences in the Increase of Brazilian publications in Cardiology and Cardiovascular Sciences. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1):1. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160109>.
9. Thomaz PG, Assad RS, Moreira LF. Using the impact factor and H index to assess researchers and publications. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):90-3. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011000200001>.
10. Fuster V. Impact factor versus impact to readers: not necessarily at odds. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1753-4. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.001.
11. Zitt M. The journal impact factor: Angel, devil, or scapegoat? A comment on JK Vanclay's article 2011. *Scientometrics*. 2012;92(2):485-503. doi: 10.1007/s11192-012-0697-6.
12. Baum JA. Free-riding on power laws: questioning the validity of the impact factor as a measure of research quality in organization studies. *Organization*. 2011;18(4):449-66. doi: 10.1177/1350508411403531.
13. Vanclay JK. Impact factor: outdated artefact or steppingstone to journal certification? *Scientometrics*. 2012;92(2):211-38. doi: 10.1007/s11192-011-0561-0.
14. Laufer M. Los valores intangibles de las publicaciones científicas. *Interiencia*. 2013;38(5):322.
15. Calver MC, Lilith M, Dickman CR. A 'perverse incentive' from bibliometrics: Could National Research Assessment Exercises (NRAEs) restrict literature availability for nature conservation? *Scientometrics*. 2013;95(1):243-55. doi: 10.1007/s11192-012-0908-1.
16. Buela-Casal G, Zych I. What do the scientists think about the impact factor? *Scientometrics*. 2012;92(1):281-92. doi: 10.1007/s11192-012-0676-y.
17. Sangwal K. Some citation-related characteristics of scientific journals published in individual countries. *Scientometrics*. 2013;97(3):719-41. doi: 10.1007/s11192-013-1053-1.
18. Van Raan AF. Properties of journal impact in relation to bibliometric research group performance indicators. *Scientometrics*. 2012;92(2):457-69. doi: 10.1007/s11192-012-0747-0.



Caso 5/2018 - Estenose Pulmonar Valvar (EPV) Acentuada, Aliviada por Duplo Cateter-Balão, em Mulher com 68 Anos de Idade

Case 5/2018 - Severe Pulmonary Valve Stenosis (PVS), Relieved by a Double-balloon Catheter, in a 68-year-old Woman

Edmar Atik, Alessandra Costa Barreto, Maria Angélica Binotto, Luiz Junya Kajita

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, USP/, São Paulo, SP – Brasil

Dados Clínicos

Em avaliação clínica recente para cirurgia de colecistectomia, foi auscultado sopro cardíaco e queixa de cansaço a grandes esforços há alguns meses, relatado pela paciente. Chegou-se ao diagnóstico de EPV acentuada com gradiente máximo de 160 mmHg pelo ecocardiograma. A paciente nega outros sintomas e ignorava a existência desta cardiopatia. Sem passado mórbido e em uso de vitamina D.

Exame Físico: Bom estado geral, eupneica, acianótica, pulsos normais nos 4 membros. Peso: 70 kg, altura: 160 cm, PAMSD: 140/80 mmHg, frequência cardíaca: 80 bpm, saturação de oxigênio de 89%. Aorta não palpada na fúrcula.

Precórdio: *Ictus cordis* não palpado, discretas impulsões sistólicas na BEE. Bulhas cardíacas hipofonéticas, sopro sistólico rude, ++/4 na área pulmonar e irradiado para toda BEE. Fígado não palpado e pulmões limpos.

Exames Complementares

Eletrocardiograma: Ritmo sinusal, bloqueio atrioventricular de 1º grau e bloqueio completo do ramo direito. PR: 0,22, QRS: 0,12 com complexos rS' em V1 e RS em V6. A onda T era negativa de V1 a V4 e a onda S espessada nas precordiais esquerdas. AP = +80°, AQRS = +200°, AT = -20° (Figura 1).

Radiografia de tórax: Área cardíaca normal (índice cardiotorácico de 0,50) com arco ventricular pronunciado e arco médio côncavo, arredondado e longo com trama vascular pulmonar hilar mais pronunciada (Figura 1).

Ecocardiograma: As cavidades cardíacas eram de diâmetros normais, exceto pela dilatação do átrio direito. O ventrículo direito era hipertrófico com preservação da função sistólica, com TAPSE de 1,8. Havia disfunção diastólica com alteração de relaxamento ao Doppler tecidual com IPM = 0,62. A valva pulmonar era espessada com abertura em domo e gradiente de pressão máxima de 160 e média de 86 mmHg. A regurgitação pulmonar era discreta. O tronco pulmonar era dilatado e as artérias pulmonares confluentes. Pequena comunicação interatrial de 10 mm permitia

passagem da direita para a esquerda. Aorta = 28 mm, AE = 30, VD = 29, VE = 39, TP = 37, AP's = 20, septo = 8, parede posterior = 10 mm, FEVE = 72%, diâmetros da VT = 31, VM = 20, VP = 20, Ao = 21 mm.

Holter: Ritmo sinusal, extrassístoles ventriculares e atriais frequentes e com episódios de taquicardia ventricular e supraventricular não sustentadas.

Diagnóstico clínico: EPV acentuada em evolução natural, sem insuficiência cardíaca e com boa tolerância física.

Raciocínio clínico: Em paciente adulto com poucos sintomas, os elementos clínicos recentemente evidenciados de sopro sistólico na área pulmonar, bloqueio completo do ramo direito e dilatação do tronco pulmonar, orientaram para o diagnóstico de EPV. Essa impressão foi consolidada pelo ecocardiograma, em uma demonstração adequada da abertura valvar em domo e com hipertrofia acentuada do ventrículo direito.

Diagnóstico diferencial: A estenose valvar aórtica é o diagnóstico diferencial mais importante nesse caso, pela localização do sopro e ainda pela idade avançada da paciente. No entanto, a ausência de irradiação do sopro cardíaco para as faces laterais do pescoço afasta este diagnóstico, assim como a ocorrência da dilatação do arco médio na radiografia de tórax, além do bloqueio do ramo direito no ECG.

Conduta: Houve indicação para alívio imediato da sobrecarga do ventrículo direito que se mostrava de grande relevância. Intervenção cirúrgica foi descartada pela idade da paciente e pelo entusiasmo da atuação percutânea que se tem mostrado efetiva, mesmo na idade adulta.

O cateterismo cardíaco realizado no coração direito confirmou o diagnóstico da EPV de grande repercussão. As pressões cavitárias encontradas foram: AD = 20, VD = 160/8-22, TP = 30/20-23 mmHg. A pressão sistêmica era de 110/60 mmHg. Havia acentuada hipertrofia do ventrículo direito e a abertura da valva pulmonar em domo era limitada com anel pulmonar um pouco reduzido de tamanho. Foi realizada a valvoplastia pulmonar com dois balões de 20 e de 18 mm, tendo sido inflados no nível do plano valvar com formação e desaparecimento da imagem em ampulheta. As pressões posteriores à valvoplastia pulmonar eram: AD = 12, VD = 80/8-12, TP = 30/20-23 mmHg (Figura 2). Assim, o procedimento foi considerado de grande sucesso.

Na primeira reavaliação, uma semana depois, a paciente acentuou melhora clínica com respiração mais adequada. Havia persistência do sopro sistólico na área pulmonar, de menor intensidade. Foi medicada com betabloqueador adrenérgico.

Palavras-chave

Estenose da Valva Pulmonar, Cateterismo Cardíaco, Hipertrofia Ventricular Direita/fisiopatologia, Valva Pulmonar/cirurgia.

Correspondência: Edmar Atik •

Consultório privado. Rua Dona Adma Jafet, 74, conj.73, Bela Vista.
CEP 01308-050, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: conatik@incor.usp.br

DOI: 10.5935/abc.20180151

Correlação Clínico-radiográfica

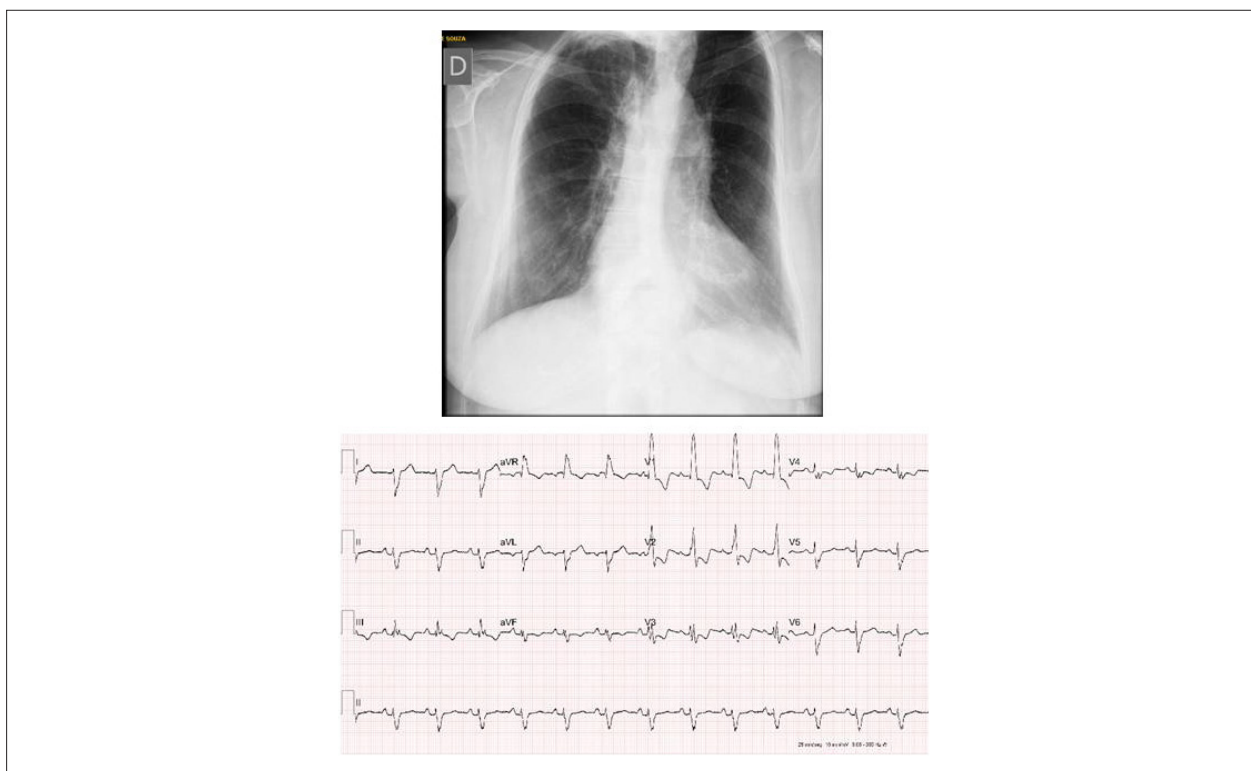


Figura 1 – Radiografia de tórax em PA salienta área cardíaca normal com arco ventricular proeminente e trama vascular pulmonar hilar discretamente aumentada. Em virtude do aumento acentuado do tronco pulmonar, o arco médio chama a atenção pela concavidade longa. O eletrocardiograma salienta os sinais do bloqueio completo do ramo direito.

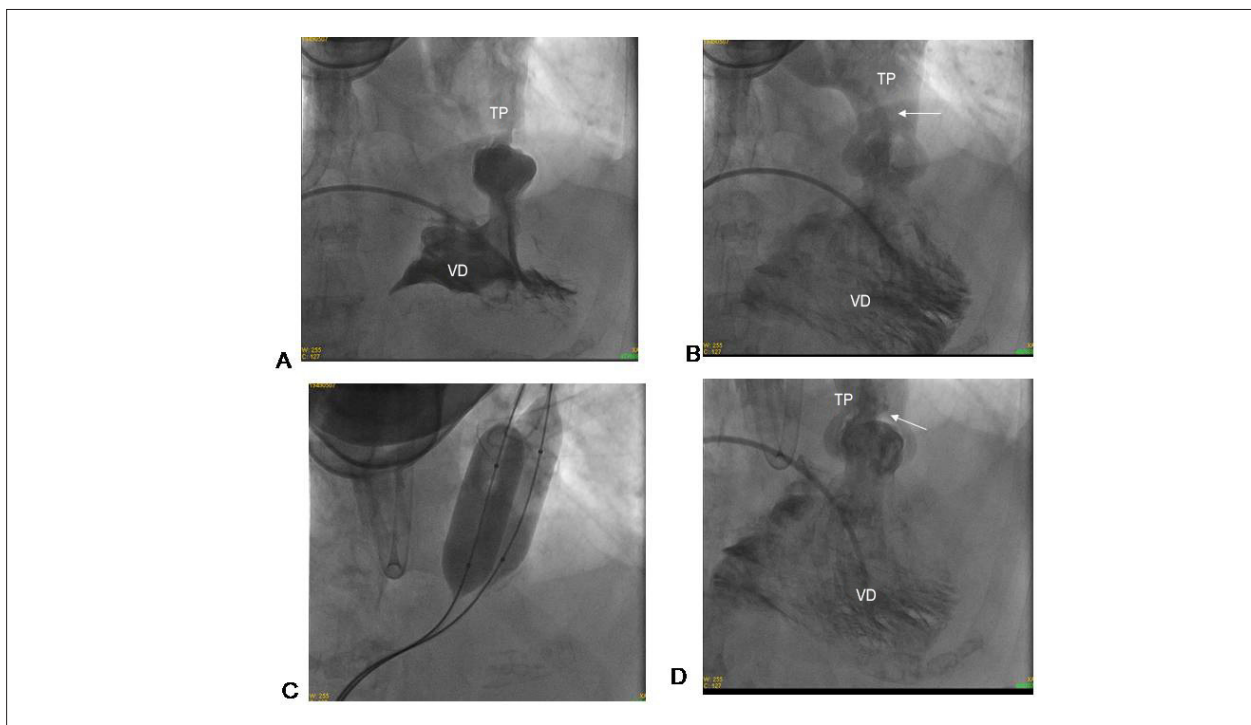


Figura 2 – Angiografia cardíaca salienta a acentuada hipertrofia de ventrículo direito em sistole em **A**, e em diástole em **B**, com boa contratilidade ventricular. Jato de contraste mais fino (seta) da passagem pela valva pulmonar estenótica em **B**, antes da valvoplastia por dois balões, em **C**, e após a mesma em **D**, com jato maior (seta).

Correlação Clínico-radiográfica

Comentários

A EPV acentuada evolui de maneira desfavorável, mesmo em idade precoce no período neonatal, quando pela insuficiência ventricular direita pode evoluir para morte súbita. Passada essa fase etária, a evolução se torna mais adequada, mas na idade adulta surge disfunção ventricular direita, insuficiência valvar tricúspide, arritmias e insuficiência cardíaca direita. Esses fatores encurtam a longevidade dos pacientes para idades entre 30 a 40 anos. Por isso, a valvoplastia pulmonar percutânea tem sido indicada em idades precoces, no sentido de

prevenir tal evolução desfavorável. Assim, pode-se afirmar que a evolução da paciente deste caso clínico, é muito peculiar, pela magnitude acentuada do defeito congênito em idade muito avançada. Destaca-se, ainda, a raridade da preservação da boa função ventricular e, como consequência, a ocorrência de poucos sintomas. Evolução semelhante também foi observada por outros autores, sob tratamento percutâneo^{1,2} e também cirúrgico³ na idade adulta. No entanto, na literatura se verifica que a efetividade da valvoplastia percutânea se torna menor em adultos (87%) em relação a idades mais precoces (96%).⁴

Referências

1. Shrivastava S, Sundar AS, Rajani M. Long-term efficacy of balloon pulmonary valvoplasty in late adult life. *Indian Heart J.* 1989;41(1):27-9.
2. Gibbs JL, Stanley CP, Dickinson DF. Pulmonary balloon valvoplasty in late adult life. *Int J Cardiol.* 1986;11(2):237-9.
3. Hirata N, Grimmig O, Minami K, Miche E, Körfer R. Surgical repair of pulmonary stenosis with intact ventricular septum in a 68-year-old woman. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1997;38(5):523-5.
4. Holzer RJ, Gauvreau K, Kreutzer J, Trucco SM, Torres A, Shahanavaz S, et al. Safety and efficacy of balloon pulmonary valvuloplasty: a multicenter experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80(4):663-72.



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

Ruptura Parcial de Músculo Papilar após Infarto do Miocárdio e Trombose Obstrutiva Severa Precoce de Bioprótese valvar: Uma Combinação Invulgar

Partial Papillary Muscle Rupture after Myocardial Infarction and Early Severe Obstructive Bioprosthetic Valve Thrombosis: an Unusual Combination

Inês Silveira, Marta Oliveira, Catarina Gomes, Sofia Cabral, André Luz, Severo Torres

Centro Hospitalar do Porto, Porto – Portugal

Introdução

Complicações mecânicas após infarto do miocárdio (IM) tornaram-se incomuns desde a introdução da angioplastia primária.¹ Estas podem levar à deterioração rápida do quadro clínico e a um desfecho fatal, e a sobrevida do paciente depende de identificação e intervenção imediatas. Este artigo descreve um caso de duas complicações mecânicas raras: uma ruptura parcial do músculo papilar após infarto do miocárdio, seguida de uma trombose obstrutiva severa precoce de bioprótese valvar.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 70 anos, com história de dislipidemia e tabagismo, que sofreu um infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST) em região inferior. Dada a impossibilidade de uma intervenção coronária percutânea em tempo útil, foi realizada trombólise dentro de 4 horas do início dos sintomas. Logo em seguida, ocorreu bloqueio atrioventricular avançado, necessitando de marcapasso transcutâneo, seguido de parada cardiorrespiratória em fibrilação ventricular, revertida após um ciclo de suporte avançado de vida. O paciente foi transportado de avião para um centro com intervenção coronária percutânea (ICP). A angiografia coronária mostrou uma estenose de 50-60% no segmento proximal da artéria coronária direita, que foi tratada com stent metálico. O ecocardiograma mostrou disfunção sistólica moderada do ventrículo esquerdo (fração de ejeção estimada de 35%), com acinesia inferior, ínfero-lateral e ínfero-septal, e regurgitação mitral moderada. No quinto dia, o paciente foi transferido para o nosso centro, após um voo de 10 horas. Ao dar entrada na unidade de terapia intensiva, o paciente estava em choque cardiogénico, sob inotrópicos e ventilação não invasiva. O ecocardiograma transtorácico à beira do leito revelou regurgitação mitral

grave de mecanismo incerto, além de disfunção sistólica moderada do ventrículo esquerdo e comprometimento sistólico do ventrículo direito. Caracterização adicional através de ecocardiograma transesofágico revelou uma ruptura de 9 mm do músculo papilar posteromedial, consistente com uma ruptura contida, embora morfológicamente iminente. A instabilidade do aparelho subvalvar, que levou a amplo prolapso do folheto posterior, provocou grave regurgitação mitral com jato excêntrico com efeito Coanda, atingindo o teto do átrio esquerdo (Figura 1). O paciente foi submetido a substituição valvar mitral de urgência por prótese biológica (St. Jude #29), com preservação dos folhetos anterior e posterior. Teve uma recuperação pós-operatória favorável e recebeu alta hospitalar 12 dias após a cirurgia, com terapia anticoagulante por três meses, além de terapia antiplaquetária dupla. No quarto mês após a cirurgia, o paciente apresentou sintomas de insuficiência cardíaca progressiva (classe III da NYHA), sem outras queixas. Foram realizadas análises transtorácicas e transesofágicas adicionais, que revelaram uma restrição considerável da mobilidade dos folhetos protéticos mitrales devido à deposição de material trombótico, levando a obstrução grave, com um gradiente médio de 19 mmHg e uma área de orifício efetiva estimada pelo método PISA de 0,4 cm².² Além disso, em continuidade com a prótese, havia um grande trombo mural cobrindo a parede pósterio-septal do átrio esquerdo (Figura 2). Foi realizada cirurgia de urgência 24 horas após o diagnóstico, envolvendo a substituição da bioprótese mitral por outra prótese biológica, com melhora significativa do quadro clínico. Após extensa investigação, não foram encontradas evidências de fibrilação atrial ou distúrbios trombóticos. O exame anatomopatológico do material protético ressecado confirmou trombose protética, sem sinais de endocardite.

Discussão

Na era atual de reperfusão mecânica precoce, a incidência de ruptura do músculo papilar (RMP) após IM diminuiu, sendo inferior a 0,5%. Embora rara, a RMP completa ou parcial é uma complicação grave que pode levar à deterioração rápida do quadro clínico e a óbito.^{1,2} Uma grande prudência é essencial para a identificação precoce dessa condição, especialmente em cenários incomuns, como no caso relatado. Além disso, o paciente foi submetido a terapia trombolítica e a transporte aéreo prolongado na fase aguda do infarto do miocárdio, o que poderia ter contribuído para isquemia e lesões adicionais.

Palavras-chave

Infarto do Miocárdio/complicações; Terapia trombolítica; Bloqueio Atrioventricular/complicações; Marcapasso Artificial; Parada cardíaca; Ruptura Cardíaca Pós Infarto; Bioprótese.

Correspondência: Inês Silveira •

Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto - Portugal

E-mail: Ines.c.silveira@gmail.com

Artigo recebido em 02/12/2017, revisado em 04/04/2018, aceito em 25/04/2018

DOI: 10.5935/abc.20180179

Relato de Caso

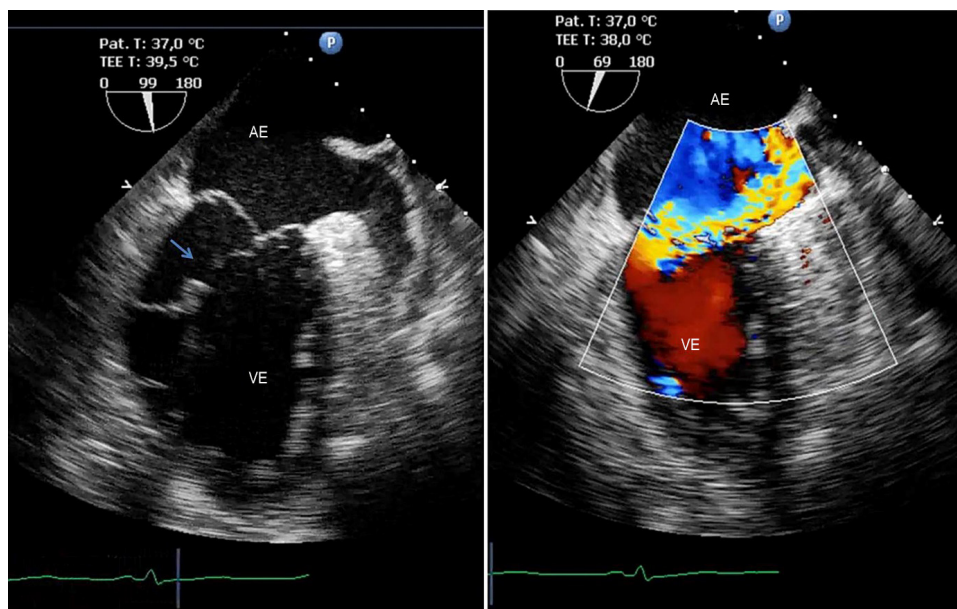


Figura 1 – Visão de duas câmaras por ecocardiograma transesofágico mostrando ruptura de 9 mm do músculo papilar posteromedial (apontada com uma seta), consistente com uma ruptura contida, mas morfologicamente iminente, levando a prolapso amplo do folheto posterior e regurgitação mitral grave com jato excêntrico. AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

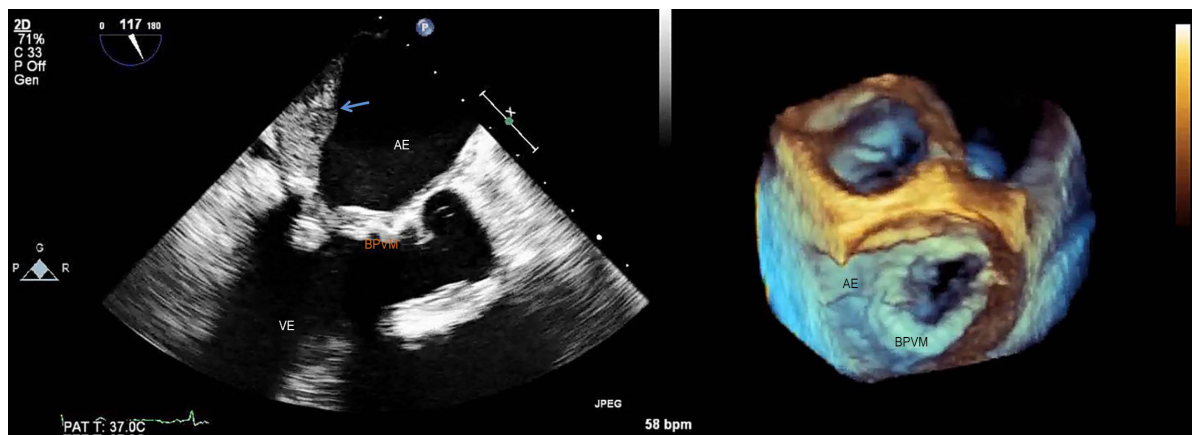


Figura 2 – Visão do eixo longo e zoom 3D na face da válvula mitral por ecocardiograma transesofágico mostrando espessamento considerável da bioprótese mitral devido à deposição de material trombótico, levando a obstrução grave da prótese valvar e a um grande trombo mural cobrindo a parede pósterio-septal do átrio esquerdo (apontada com uma seta). BPVM: Bioprótese valvar Mitral; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

A ecocardiografia transtorácica (ETT) é fundamental na avaliação de pacientes em choque cardiogênico após IM, sendo por isso a modalidade inicial de imagiologia utilizada. Sua sensibilidade para o diagnóstico de RMP é de 65 a 85%.³ No entanto, em alguns casos, o ETT é insuficiente para determinar o mecanismo causador da regurgitação mitral com precisão; por isso, torna-se crucial obter uma caracterização adicional com o ecocardiograma transesofágico (ETE) para estabelecer o diagnóstico. O ETE pode oferecer maior visibilidade e caracterização das

estruturas posteriores – como o aparelho valvar mitral – com rendimento diagnóstico entre 95% e 100%.^{4,5} Embora a RMP parcial possa ser mais difícil de identificar do que a completa, deve sempre ser investigada cuidadosamente no contexto de um prolapso do folheto mitral.⁵ No caso aqui apresentado, somente a avaliação do ETE forneceu caracterização completa da estrutura da válvula mitral e identificação precisa do desarranjo do aparelho valvar mitral. Devido às complicações hemodinâmicas adversas associadas à RMP, a identificação e tratamento imediatos são essenciais para um desfecho

favorável do paciente. A evolução natural do RMP pós-IM é extremamente desfavorável somente sob tratamento médico.⁶ A RMP parcial também é considerada uma emergência cirúrgica, pois a maioria dos casos evolui para ruptura completa.⁷ No caso sob estudo, a instabilidade do aparelho subvalvar foi notória, com ruptura completa potencial e iminente, como pode ser visto na Figura 1.

As válvulas bioprotéticas são vantajosas em relação às mecânicas devido à sua menor incidência de eventos tromboembólicos e à ausência da anticoagulação a longo prazo. A trombose de bioprótese valvar (TBPV) clinicamente significativa é considerada um fenômeno raro, porém acumula-se evidência que sugere ser uma complicação pouco identificada.⁸ Seu diagnóstico ainda é um desafio devido à falta geral de conscientização sobre essa condição. A combinação de características clínicas e ecocardiográficas é útil para seu diagnóstico. Fatores predisponentes específicos para a TBPV incluem baixo débito cardíaco, dilatação atrial esquerda, história prévia de eventos tromboembólicos, fibrilação atrial e hipercoagulabilidade. Sintomas de insuficiência cardíaca aguda de início recente, dispneia progressiva, novo evento tromboembólico e regressão dos sintomas de insuficiência cardíaca sob terapia de anticoagulação devem ser considerados como indicadores desta condição. Algumas características ecocardiográficas reforçam o diagnóstico de TBPV, como: visualização direta de trombose valvar, como no caso relatado; aumento de gradiente médio de 50% em comparação com a avaliação pós-operatória; espessura da cúspide aumentada (> 2 mm), principalmente no aspecto a jusante da BPV; mobilidade anormal dos folhetos; regressão das anormalidades do BPV com anticoagulação, geralmente dentro de um a três meses após o início ou movimentos reduzidos dos folhetos em tomografia computadorizada cardíaca.^{8,9} O tratamento ideal da TBPV continua a ser objeto de debate. A estratégia depende da apresentação clínica, do estado hemodinâmico do paciente, da presença de obstrução à bioprótese valvar (BPV) e da localização da válvula. As opções convencionais de tratamento incluem cirurgia, fibrinólise e anticoagulação, mas a base do tratamento continua sendo a anticoagulação associada à cirurgia.¹⁰ Embora a independência da anticoagulação de longo prazo seja uma vantagem da substituição valvar bioprotética, casos como o descrito aqui destacam a importância de

se considerar essa condição mesmo em pacientes sem fatores de risco consideráveis, que apresentam sintomas de insuficiência cardíaca precocemente após a troca valvar. No pós-operatório, os pacientes devem ser categorizados de acordo com o risco, e talvez a anticoagulação a longo prazo deva ser considerada para pacientes de alto risco, bem como a avaliação ecocardiográfica periódica de próteses biológicas. Em ambas as complicações descritas neste caso, a caracterização ecocardiográfica com imagens 2D/3D foi essencial para definir um diagnóstico correto e orientar o tratamento.

Este caso ilustra duas complicações mecânicas cardíacas incomuns, sendo peculiar sua associação no mesmo paciente. Apesar das fisiopatologias distintas, ambas as condições representam emergências cardíacas que exigem alto índice de suspeita e diagnóstico preciso. A imagiologia cardiovascular é uma técnica de apoio extremamente valiosa numa situação de cuidados críticos. A identificação precisa da ruptura parcial do músculo papilar (ocasionalmente um diagnóstico despercebido) e da trombose obstrutiva precoce da bioprótese valvar permitiram uma correção cirúrgica rápida e bem-sucedida dessas condições, com impacto significativo na saúde e na recuperação do paciente.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silveira I, Oliveira M; Redação do manuscrito: Silveira I, Oliveira M, Gomes C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gomes C, Cabral S, Luz A, Torres S.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Relato de Caso

Referências

1. Figueras J, Alcalde O, Barrabé JA, Serra V, Alguersuari J, Cortadellas J, et al. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period. *Circulation*. 2008;118(25):2783–9.
2. Bouma W, Wijdh-den Hamer IJ, Koene BM, Kuijpers M, Natour E, Erasmus ME, et al. Long-term survival after mitral valve surgery for post-myocardial infarction papillary muscle rupture. *J Cardiothorac Surg*. Jan 27 2015;10:11.
3. Czarnecki A, Thakrar A, Fang T, Lytwyn M, Ahmade R, Pascoe E, et al. Acute severe mitral regurgitation: consideration of papillary muscle architecture. *Cardiovasc Ultrasound*. Jan 18 2008; 6:5.
4. Sochowski RA, Chan KL, Asch K, Bedard P. Comparison of accuracy of transesophageal versus transthoracic echocardiography for the detection of mitral valve prolapse with ruptured chordae tendinae (flail mitral leaflet). *Am J Cardiol*. 1991;67(15):1251–5.
5. Havins J, Lick S, Boor P, Arora H, Ahmad M. Real time three-dimensional transesophageal echocardiography in partial posteromedial papillary muscle rupture. *Echocardiography*. 2013;30(6):E179–E81.
6. Calvo FE, Figueras J, Cortadellas J, Soler J. Severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction. Clinical and angiographic differences between patients with and without papillary muscle rupture. *Eur Heart J*. 1997;18(10):1606–10.
7. Christ G, Siostzonek P, Maurer G, Baumgarten H. Partial papillary muscle rupture complicating acute myocardial infarction. Diagnosis by multiplane transoesophageal echocardiography. *Eur Heart J*. 1995;16(11):1736–8.
8. Oliver JM, Galloge P, Gonzalez A, Dominguez FJ, Gamallo C, Mesa JM. Bioprosthetic mitral valve thrombosis: clinical profile, Transesophageal echocardiographic features, and follow-up after anticoagulant therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9(5):691–9.
9. Egbe AC, Pislaru SV, Pellikka PA, Poterucha JT, Schaff HV, Malozewski JJ, et al. Bioprosthetic valve thrombosis versus structural failure: clinical and echocardiographic predictors. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2285–94.
10. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus conference on prosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1521–6.



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

Perfuração Ventricular Direita e Transsecção Completa da Artéria Mamária

Right Ventricular Wound And Complete Mammary Artery Transection

Gregorio Laguna, Miriam Blanco, Cristina García-Rico, Yolanda Carrascal

Instituto de Ciencias del Corazon (ICICOR), Hospital Clinico Universitario Valladolid, Valladolid - Espanha

Muitos pacientes morrem imediatamente após sofrer um ferimento no coração; por outro lado, muitos outros morrem antes, durante ou depois da cirurgia, devido a complicações.¹

Admitimos ao hospital um homem de 33 anos após uma tentativa de suicídio ocorrida uma hora antes, com onze ferimentos de faca localizados na parede torácica anterior esquerda (Figura 1-A). O exame físico mostrou hipotensão, dispneia, pressão venosa central elevada e sangramento externo leve. Monitoramento hemodinâmico, intubação traqueal, perfusão de vasopressor, terapia intravenosa de fluidos, ecocardiograma e tomografia de urgência foram realizados. A TCA mostrou derrame pericárdico grave e derrame pleural esquerdo moderado (Figura 1-B, setas brancas). Cirurgia cardíaca de emergência foi realizada através de esternotomia mediana. Rasgos pericárdicos múltiplos foram visualizadas. O coágulo pericárdico foi removido (Figura 1-C) e o ferimento no ventrículo direito foi fechado com sutura de monofilamento (Figura 1-D, seta preta). Na parede torácica interna, foi observada a transsecção completa da artéria mamária esquerda com sangramento grave na cavidade pleural esquerda (Figura 1-E, seta branca). A artéria mamária foi reparada e o

sangramento foi controlado. O curso pós-operatório transcorreu sem intercorrências.

Ferimentos cardíacos são problemas graves de saúde. As estatísticas dramáticas mostraram que muitos problemas relacionados com lesões cardíacas traumáticas não são resolvidos em última instância. Ferimentos a faca no ventrículo direito são talvez a lesão penetrante mais comum no coração, mas a transsecção completa adicional da artéria mamária é muito incomum. O fator mais importante para a sobrevivência é o tratamento de urgência e o reparo cirúrgico imediato.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Laguna G, Blanco M, García-Rico C, Carrascal Y; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Laguna G, García-Rico C, Carrascal Y; Redação do manuscrito: Laguna G, Blanco M; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Laguna G, Blanco M, Carrascal Y.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Palavras-chave

Ferimentos Perfurantes/coração; Tentativa de Suicídio; Traumatismos Cardíacos/cirurgia.

Correspondência: Gregorio Laguna •

Ramon y Cajal Avenue 47003. Valladolid – Espanha

E-mail: goyotxmed@hotmail.com

Artigo recebido em 08/04/2018, revisado em 09/05/2018, aceito em 09/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180185

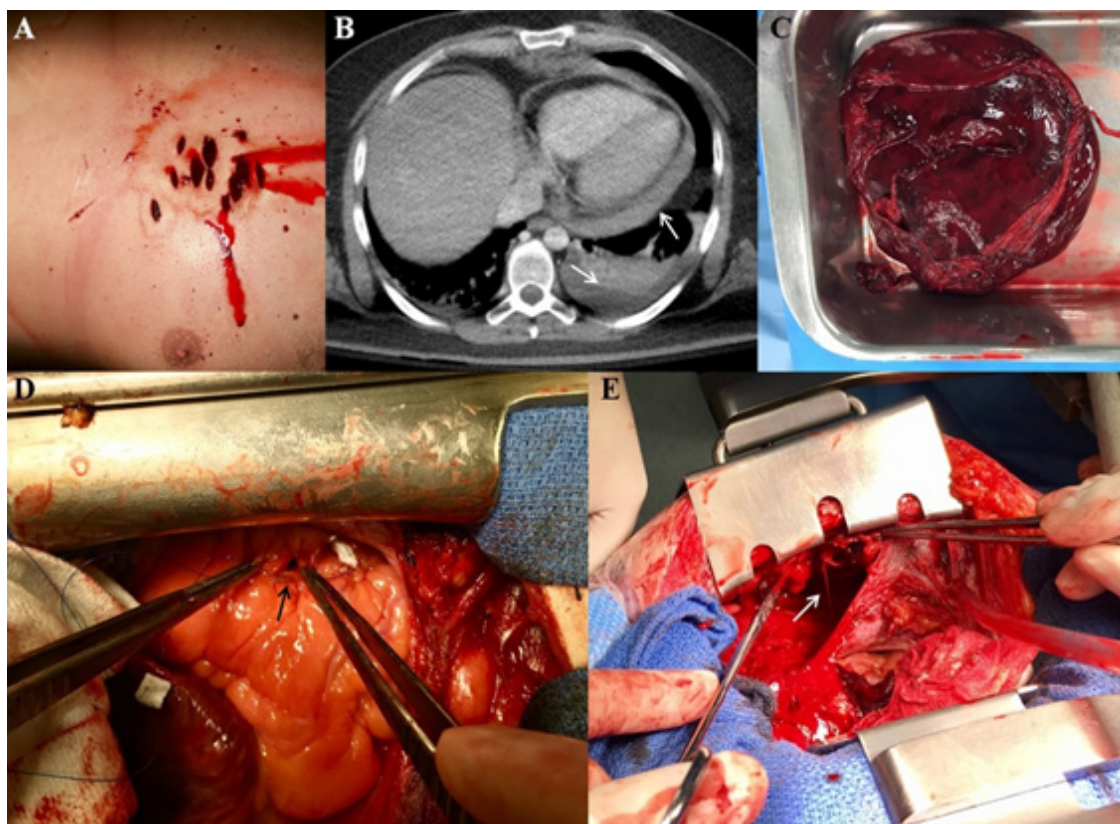


Figura 1 – A) Onze feridas localizadas na parede torácica anterior esquerda. B) A tomografia computadorizada axial mostrou derrame pleural pericárdico e esquerdo (setas brancas). C) Coágulo drenado da cavidade pericárdica. D) Perfuração do ventrículo direito reparada com sutura de monofilamento (seta preta). E) Transecção completa da artéria mamária com sangramento para a cavidade pleural esquerda (seta branca).

Referência

1. Rahim Khan HA, Gilani JA, Pervez MB, Hashmi S, Hasan S. Penetrating cardiac trauma: A retrospective case series from Karachi. J Pak Med Assoc. 2018 Aug;68(8):1285-7.



Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda

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

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

Grupo da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica:

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

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

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

Grupo da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda:

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

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

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

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

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca

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

Diretrizes

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

Esta diretriz deverá ser citada como:

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

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

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

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

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

Diretrizes

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

Sumário

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

Diretrizes

15.2. Macroeconomia da insuficiência cardíaca	41
15.3. Estudos de custo-efetividade na insuficiência cardíaca	41
15.4. Terapia farmacológica	41
15.5. Terapia não farmacológica	44
15.6. Dispositivos de ressincronização e cardiodesfibriladores	44
15.7. Contextualização no Brasil	44
16. O que não podemos deixar de fazer e o que não devemos fazer na insuficiência cardíaca	45
Parte 2: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda	45
Introdução	45
1. Admissão do paciente com insuficiência cardíaca aguda	45
1.1. Introdução e classificação	45
1.2. Abordagem inicial dos pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca aguda na sala de emergência	47
1.3. Definição de paciente com alto risco de vida imediato	47
1.4. Fluxograma diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda	47
1.4.1. Suspeita diagnóstica clínica de insuficiência cardíaca aguda	47
1.4.2. Modelos clínicos de desenvolvimento da insuficiência cardíaca aguda	51
1.4.3. Pesquisa de fatores de descompensação da insuficiência cardíaca aguda	51
1.4.4. Pesquisa de comorbidades descompensadas	51
1.4.5. Perfil clínico-hemodinâmico	51
1.4.6. Perfil de risco admissional	52
2. Manejo do paciente com insuficiência cardíaca aguda descompensada	52
2.1. Fluxograma terapêutico admissional	52
2.1.1. Presença de situação clínica de risco imediato de vida	53
2.1.2. Suporte respiratório	53
2.1.3. Terapêutica para correção dos distúrbios clínicos e hemodinâmicos	54
2.2. Terapêuticas admissionais e manutenção na insuficiência cardíaca aguda	54
2.2.1. Diuréticos para controle da congestão	54
2.2.2. Síndrome cardiorenal	56
2.2.2.1. Ultrafiltração e diálise	56
2.2.3. Vasodilatadores	56
2.2.4. Inotrópicos	56
2.2.5. Desmame dos agentes endovenosos	57
2.2.6. Cateter de artéria pulmonar	58
2.3. Recomendações para medicações orais e anticoagulação na insuficiência cardíaca aguda	58
2.4. Doença arterial coronariana e síndrome coronária aguda	59
2.5. Fibrilação atrial	59
2.6. Valvulopatias	59
2.7. Pericardiopatias	59
3. Plano de alta e seguimento no período de alto risco	60
3.1. Qualidade assistencial, indicadores de desempenho e boas práticas clínicas	60
3.2. Planejamento de alta e transição do cuidado	61
3.3. Piora pós-alta: manejo, alertas e monitoramento remoto	61
3.3.1. Período vulnerável	61
3.3.2. Reavaliação precoce	62
3.3.3. Estratificação de risco	62
3.3.4. Intervenções	62
3.4. Coordenação de enfermagem (nurse navigator)	62
4. Estágio D da insuficiência cardíaca no cenário agudo de descompensação	63
4.1. Choque cardiogênico	63
4.1.1. Choque cardiogênico avançado	63
4.2. Modelo assistencial do choque cardiogênico	63
4.3. Manejo clínico do choque cardiogênico	64
4.4. Assistência circulatória mecânica temporária	67

4.4.1. Dispositivos percutâneos e oxigenação por membrana extracorpórea (ECLS)	67
4.4.2. Suporte mecânico circulatório com dispositivos de prazo intermediário	67
4.5. Assistência circulatória mecânica de longa duração	70
4.6. Transplante cardíaco	70
5. Situações especiais	71
5.1. Edema agudo de pulmão	71
5.2. Miocardite	73
5.2.1. Miocardite da doença de Chagas	73
5.2.1.1. Critérios diagnósticos laboratorial	73
5.2.1.1.1. Parasitológico	73
5.2.1.1.2. Sorológico	73
5.2.2. Aspectos clínicos e exames complementares da fase aguda da doença de Chagas	73
5.2.3. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão vetorial	73
5.2.4. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão sanguínea	74
5.2.5. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão oral	74
5.2.6. Tratamento etiológico da fase aguda	74
5.2.7. Reativação da doença de Chagas no contexto de transplante de órgãos	74
5.2.7.1. Apresentação clínica	74
5.2.7.2. Diagnóstico parasitológico da reativação	75
5.2.7.3. Tratamento clínico e etiológico da reativação	75
5.2.8. Miocardite fulminante	76
5.3. Sepses	76
5.3.1. Fisiopatologia do choque séptico e disfunção miocárdica induzida pela sepse	76
5.3.2. Marcadores laboratoriais	76
5.3.3. Métodos diagnósticos na cardiomiopatia séptica	76
5.3.3.1. Ecocardiograma	76
5.3.3.2. Cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz)	77
5.3.3.3. Métodos de monitorização hemodinâmica minimamente invasivos	77
5.3.4. Manejo da disfunção cardíaca na sepse	77
5.3.4.1. Objetivos iniciais do tratamento	77
5.3.4.2. Reposição volêmica	77
5.3.4.3. Diuréticos	77
5.3.4.4. Reposição volêmica	77
5.3.4.5. Diuréticos	77
5.3.4.6. Betabloqueadores	77
6. O que não podemos deixar de fazer e o que não devemos fazer na insuficiência cardíaca aguda	77

Parte 1: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica

Introdução

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Luis E. Rohde

Ex-Presidente do DEIC (2016-2017)

Edimar A. Bocchi

Ex-Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca Crônica do DEIC

Salvador Rassi

Presidente do DEIC (2018-2019)

1. Conceitos e estágios

1.1. Definição de insuficiência cardíaca

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

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

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

Diretrizes

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

1.2. Classificação da insuficiência cardíaca

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

1.2.1. Classificação de acordo com a fração de ejeção

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

1.2.2. Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas

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

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

1.2.3. Classificação de acordo com a progressão da doença

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

1.3. Epidemiologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Diagnóstico de insuficiência cardíaca

2.1. Considerações gerais

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

Quadro 2.1 – Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca

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

2.1.1. Ecocardiograma

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

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

2.1.2. Peptídeos natriuréticos

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

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

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

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

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

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

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

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

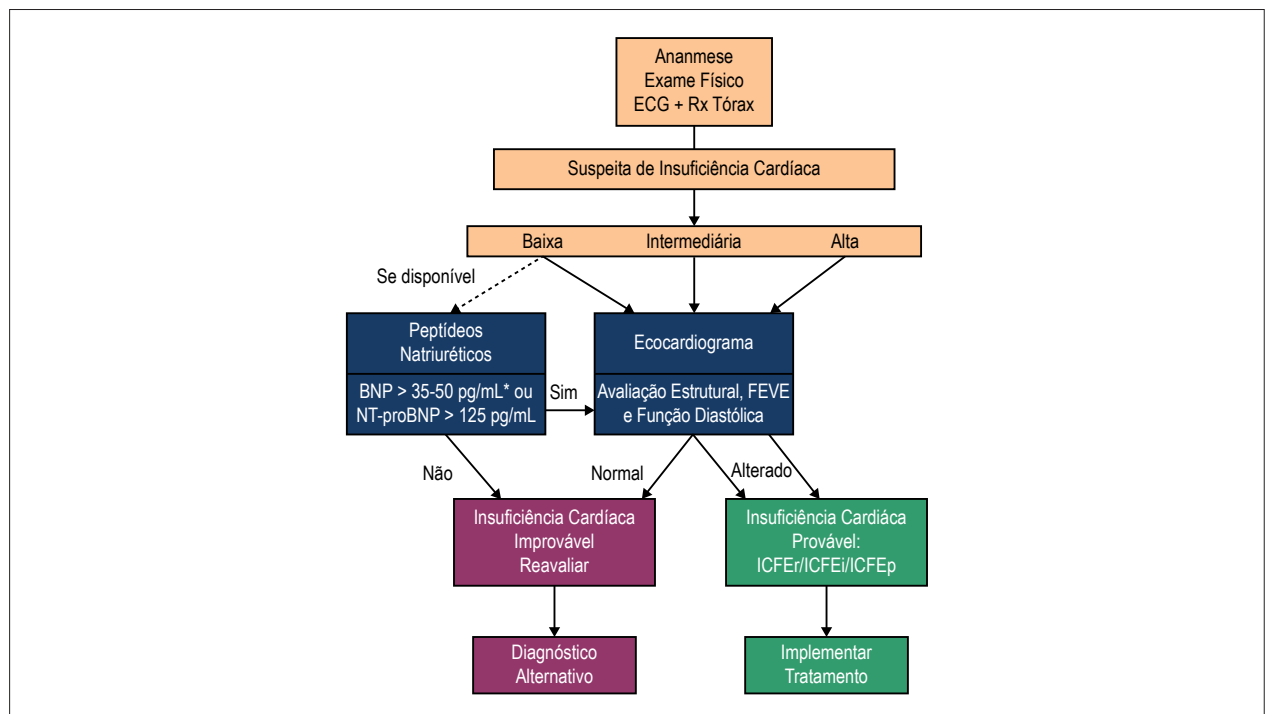


Figura 2.1 – Algoritmo diagnóstico na suspeita clínica de insuficiência cardíaca. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEr) < 40%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICfEi): 40 a 50%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEp) > 50%. Ver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

2.2. Avaliação etiológica

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

3. Avaliação prognóstica

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

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

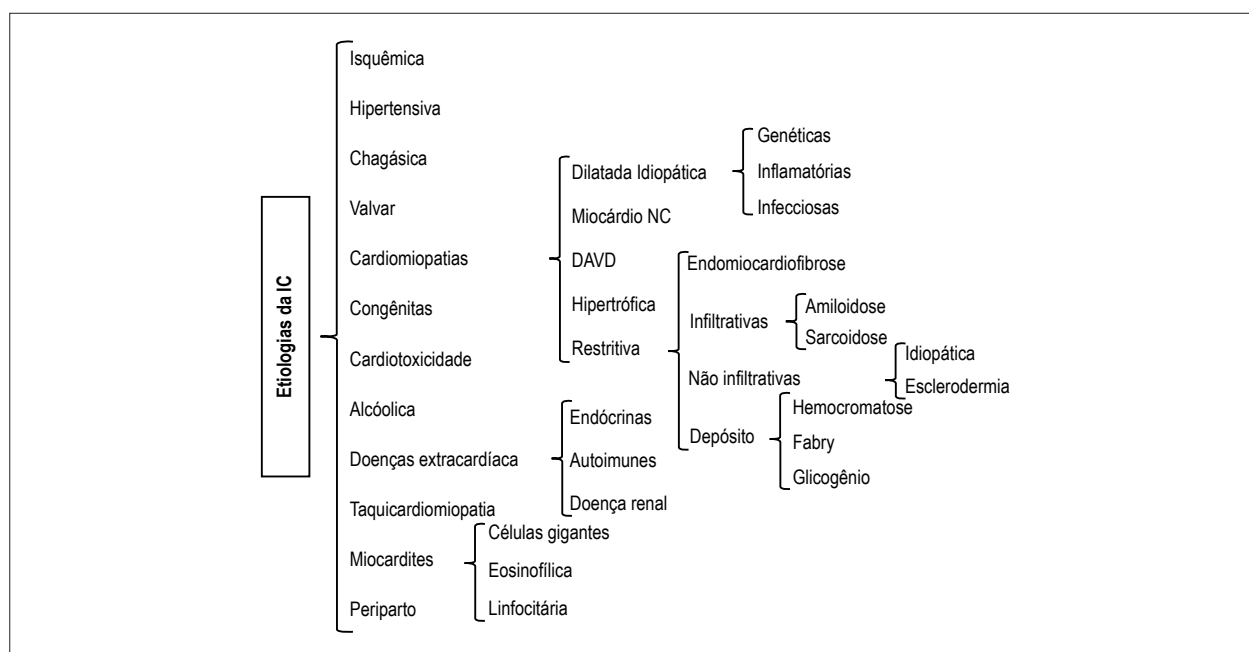


Figura 2.2 – Principais etiologias da insuficiência cardíaca. DAVD: displasia arritmogênica do ventrículo direito; NC: não compactado.

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

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

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

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

4. Exames complementares

4.1. Avaliação laboratorial

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

4.2. Métodos de imagem não invasivos

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

4.2.1. Eletrocardiograma em repouso

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

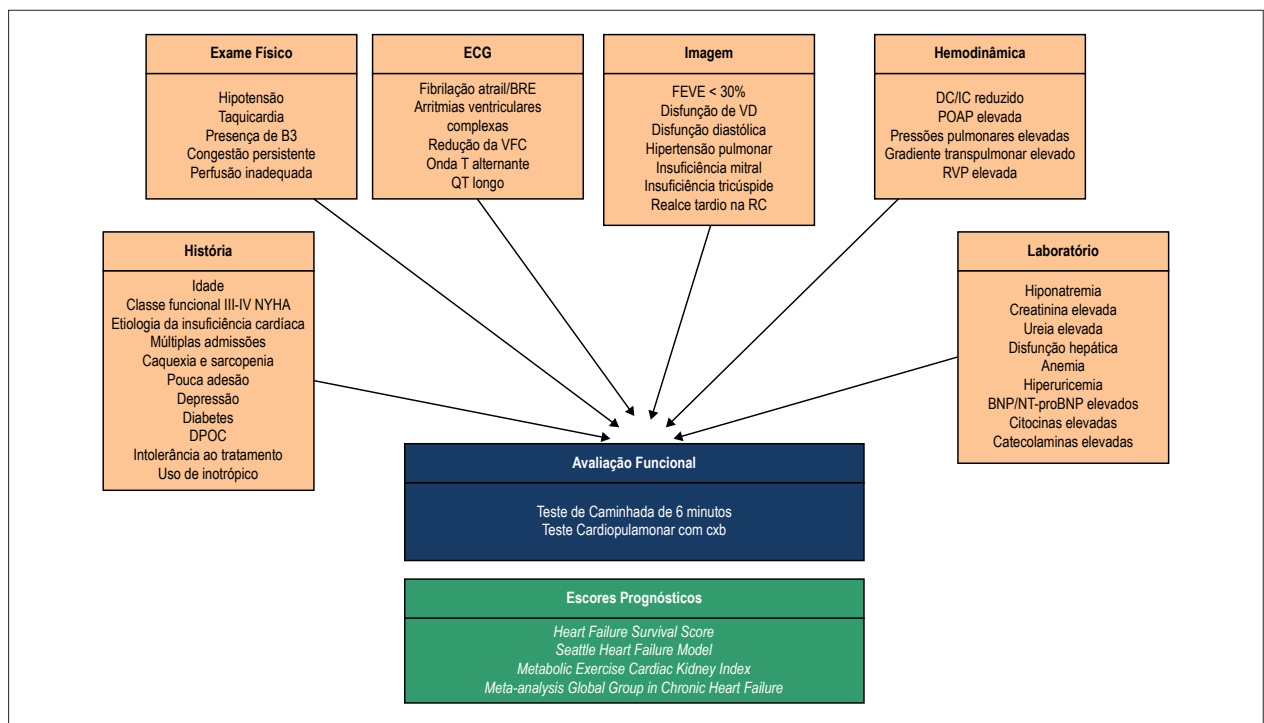


Figura 3.1 – Marcadores prognósticos na insuficiência cardíaca. BNP: peptídeo natriurético do tipo B; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; DC: débito cardíaco; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; IC: índice cardíaco; NT-proBNP: fração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

4.2.2. Radiografia do tórax

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

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

4.2.3. Ecocardiograma

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

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

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

Diretrizes

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

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

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

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

4.2.4. Ecocardiograma transesofágico

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

4.2.5. Ressonância magnética cardíaca

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

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

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

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

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

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

4.2.6. SPECT de perfusão miocárdica

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

4.2.7. PET

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

4.2.8. Angiotomografia coronária

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

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

4.2.9. Avaliação da viabilidade miocárdica

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

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

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

4.2.10. Teste de esforço cardiopulmonar

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

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

4.3. Biomarcadores

4.3.1. BNP e NT-proBNP

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

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

4.3.2. Outros biomarcadores

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

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

5. Prevenção da insuficiência cardíaca

5.1. Introdução

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

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

5.2. Prevenção no estágio A

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

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

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

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

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

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

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

5.3. Prevenção no estágio B

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

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

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

6. Tratamento não farmacológico da insuficiência cardíaca

6.1. Programas multidisciplinares de cuidados

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

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

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

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

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

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

6.2. Restrição de sódio

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

Diretrizes

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

6.3. Restrição hídrica

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

6.4. Dieta e perda de peso na insuficiência cardíaca

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

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

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

6.4.1. Ácidos graxos poli-insaturados n-3

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

6.4.2. Coenzima Q10

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

6.4.3. Vitamina D

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

6.5. Tabagismo e drogas ilícitas

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

6.6. Uso de bebidas alcoólicas

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

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

6.7. Vacinação

6.7.1. Vacina para influenza e pneumococo

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

6.8. Reabilitação cardiovascular

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

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

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

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

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

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

6.9. Atividade laborativa

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

6.10. Atividade sexual

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

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

6.11. Planejamento familiar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.2. Betabloqueadores

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

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

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

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

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

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

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

Diretrizes

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

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

7.3. Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7.5. Ivabradina

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

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

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

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

7.6. Digitálicos

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

Diretrizes

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

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

7.7. Diuréticos de alça e tiazídicos

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

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

7.8. Nitrato e hidralazina

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

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

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

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

8.1. Introdução

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

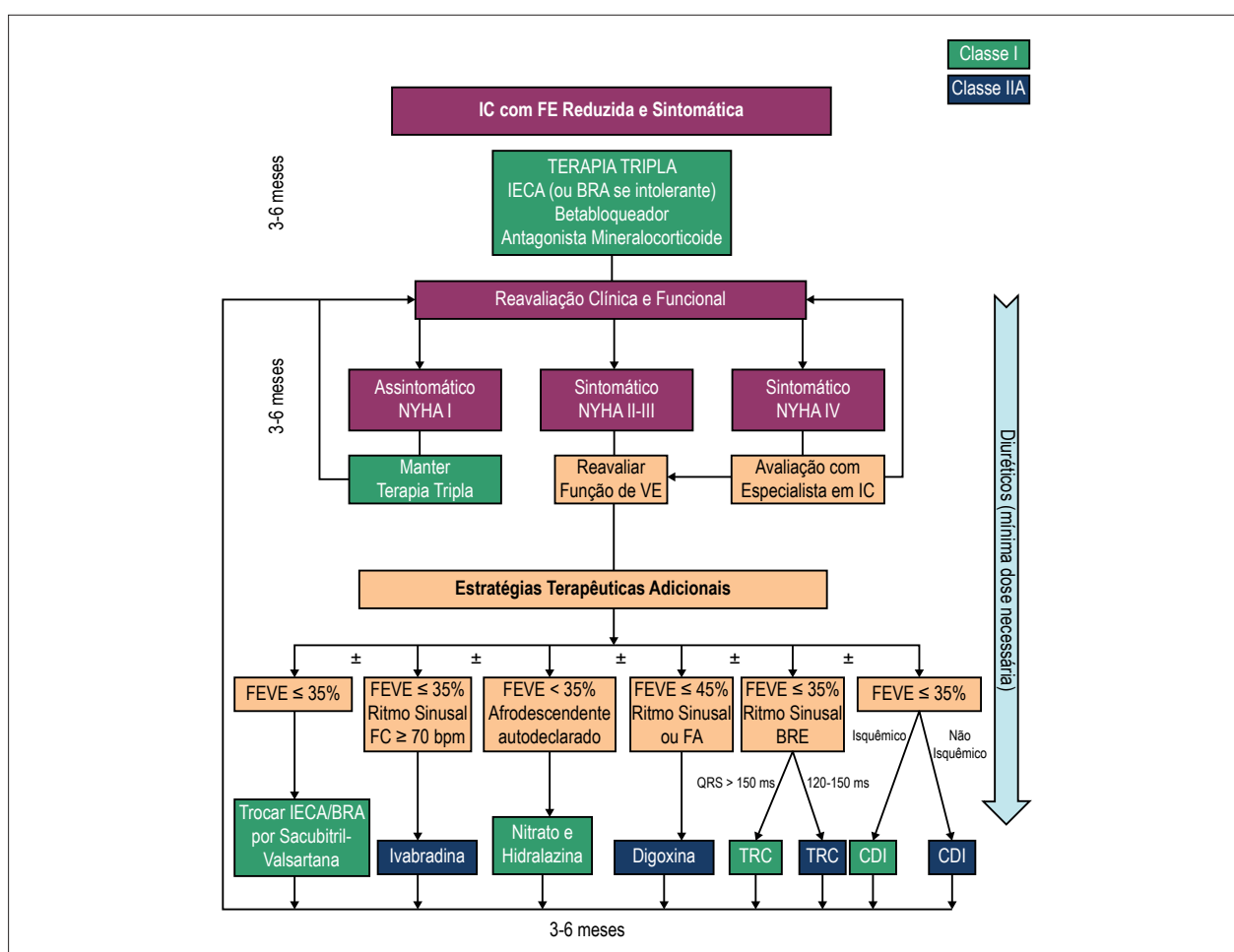


Figura 7.1 – Algoritmo de tratamento da insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção (FE) reduzida. IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; NYHA: New York Heart Association; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo;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

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

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

8.2. Evidências em redução da mortalidade

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

8.3. Evidências em redução das internações hospitalares

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Terapia de ressincronização cardíaca e cardiodesfibrilador implantável

9.1. Terapia de ressincronização cardíaca

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

9.1.1. Padrão de bloqueio de condução intraventricular

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

9.1.2. Duração do complexo QRS

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

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

9.1.3. Bloqueio atrioventricular

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

9.1.4. Fibrilação atrial

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

9.1.5. Marca-passo convencional e/ou cardiodesfibrilador implantável

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

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

Morfologia de bloqueio completo de ramo direito ou bloqueio inespecífico

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

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

Bloqueio atrioventricular

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

FA

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

Upgrade

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

9.2. Cardiversor desfibrilador implantável

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

9.2.1. Cardiversor desfibrilador implantável na prevenção secundária de morte súbita

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

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

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

9.2.2. Cardiversor desfibrilador implantável na prevenção primária de morte súbita

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

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

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

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

10. Arritmias comuns na insuficiência cardíaca crônica

10.1. Fibrilação atrial

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes com FA e IC sempre devem ser estratificados para o risco de eventos tromboembólicos e eventos hemorrágicos. Para este fim, sugerimos o uso dos escores CHA_2DS_2-VASc e $HAS-BLED$.^{310,311} Por definição, todo paciente com IC e FA terá escore CHA_2DS_2-VASc igual a 1, e muitos terão comorbidades associadas que incrementam o risco de embolia. Desta forma, a maioria destes pacientes tem indicação de anticoagulação oral crônica. Diretrizes internacionais e brasileiras^{312,313} sobre o tratamento da FA estão disponíveis e detalham as estratégias para prevenção de eventos tromboembólicos. Metanálise recente sugere que o benefício adicional dos anticoagulantes de ação direta (DOACs, a saber: rivaroxabana, apixabana e dabigatana) em pacientes com IC é semelhante ao benefício naqueles sem IC, tornando-se excelente opção neste cenário,^{314,315} exceto em pacientes com próteses mecânicas valvares³¹⁶ e com estenose mitral reumática.

Diretrizes

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

10.2. Arritmias ventriculares

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

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

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

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

11. Comorbidades na insuficiência cardíaca

11.1. Doença arterial coronariana

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

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

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

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

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

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

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

11.2. Hipertensão arterial sistêmica

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

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

Diretrizes

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

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

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

11.3. Insuficiência mitral

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

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

11.4. Estenose aórtica

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

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

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

11.5. Dislipidemias

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

11.6. Obesidade e caquexia

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

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

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

11.7. Diabetes melito

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

Diretrizes

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

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

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

11.8. Doenças da tireoide

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

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

11.9. Doença renal

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

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

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

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

11.11. Deficiência de ferro e anemia

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

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

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

11.12. Disfunção erétil

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

11.13. Síndrome da apneia do sono

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

Diretrizes

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

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

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

11.14. Câncer

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

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

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

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

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

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

11.15. Depressão

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

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

12. Situações especiais

12.1. Insuficiência cardíaca na doença de Chagas

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

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

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

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

Diretrizes

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

12.2. Insuficiência cardíaca na gestante

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12.3. Cardiomiopatia não compactada

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

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

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

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

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

12.4. Síndrome de Takotsubo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14. Cuidados paliativos na insuficiência cardíaca crônica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14.1. O paciente terminal

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

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

14.1.1. Decisão de não reanimar

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

14.1.2. Não implantação de medidas de suporte de vida

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

14.1.3. Retirada de medidas de suporte de vida

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

14.1.4. Ortotanásia

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

14.1.5. Distanásia

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

14.1.6. Eutanásia

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

15. Aspectos econômicos da insuficiência cardíaca no Brasil

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

15.1. Conceitos básicos de custo-efetividade

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

15.2. Macroeconomia da insuficiência cardíaca

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

15.3. Estudos de custo-efetividade na insuficiência cardíaca

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

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

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

15.4. Terapia farmacológica

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

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

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

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

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

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

Continuação

ICER \$ 50,000–\$ 100,000/LY ou QALY

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

ICER > \$ 100,000/LY ou QALY

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

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

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

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

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

Diretrizes

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

15.5. Terapia não farmacológica

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

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

15.6. Dispositivos de ressincronização e cardiodesfibriladores

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

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

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

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

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

15.7. Contextualização no Brasil

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

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

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

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

Parte 2: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda

Introdução

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

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

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

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

Classes de Recomendação

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

Níveis de Evidência

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

1. Admissão do paciente com insuficiência cardíaca aguda

1.1. Introdução e classificação

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

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

Diretrizes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Definição de paciente com alto risco de vida imediato

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

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

1.4. Fluxograma diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda

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

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

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

1.4.1. Suspeita diagnóstica clínica de insuficiência cardíaca aguda

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

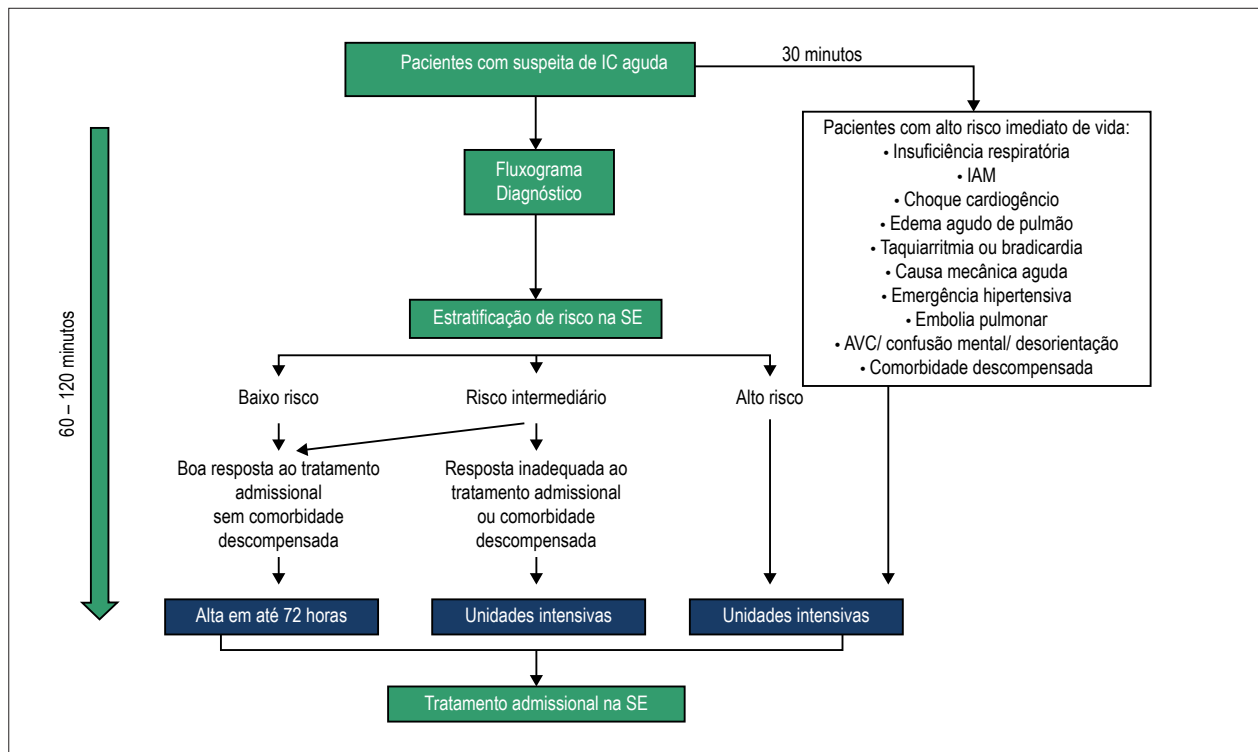


Figura 1.1 – Fluxograma de abordagem admissional da insuficiência cardíaca (IC) aguda na sala de emergência (SE). IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

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

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

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

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

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

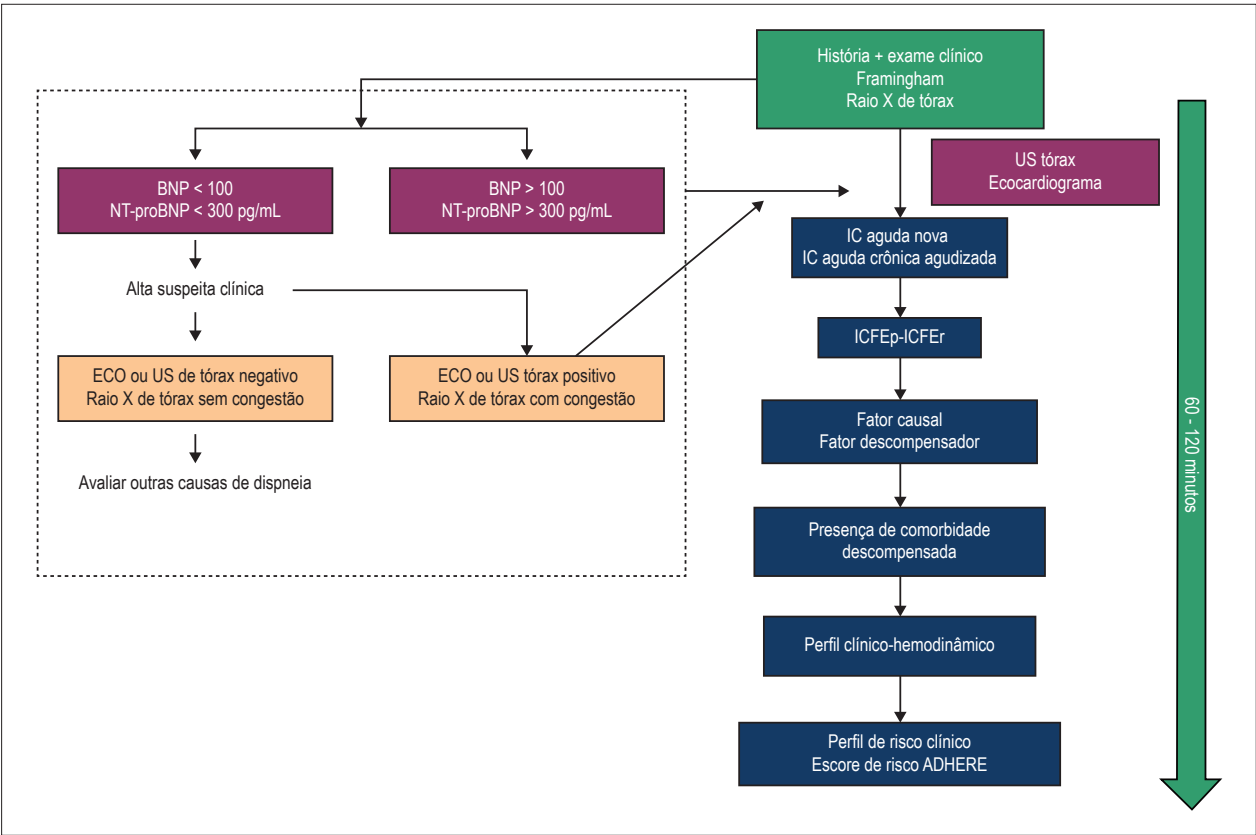


Figura 1.2 – Fluxograma de avaliação diagnóstica admissional da insuficiência aguda (IC) aguda. US: ultrassom; BNP: peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP: fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral tipo B; ECO: ecocardiograma; ICFep: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada;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

Quadro 1.2 – Identificação de congestão e baixo débito cardíaco

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

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

Diretrizes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.4.2. Modelos clínicos de desenvolvimento da insuficiência cardíaca aguda

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

1.4.3. Pesquisa de fatores de descompensação da insuficiência cardíaca aguda

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

1.4.4. Pesquisa de comorbidades descompensadas

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

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

1.4.5. Perfil clínico-hemodinâmico

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

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

Quadro 1.5 – Fatores de descompensação da insuficiência cardíaca aguda

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

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

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

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

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

Diretrizes

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

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

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

1.4.6. Perfil de risco admissional

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

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

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

2. Manejo do paciente com insuficiência cardíaca aguda descompensada

2.1. Fluxograma terapêutico admissional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1.1. Presença de situação clínica de risco imediato de vida

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

2.1.2. Suporte respiratório

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

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

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

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

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

Diretrizes

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

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

2.1.3. Terapêutica para correção dos distúrbios clínicos e hemodinâmicos

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

2.2. Terapêuticas admissionais e manutenção na insuficiência cardíaca aguda

2.2.1. Diuréticos para controle da congestão

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

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

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

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

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

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

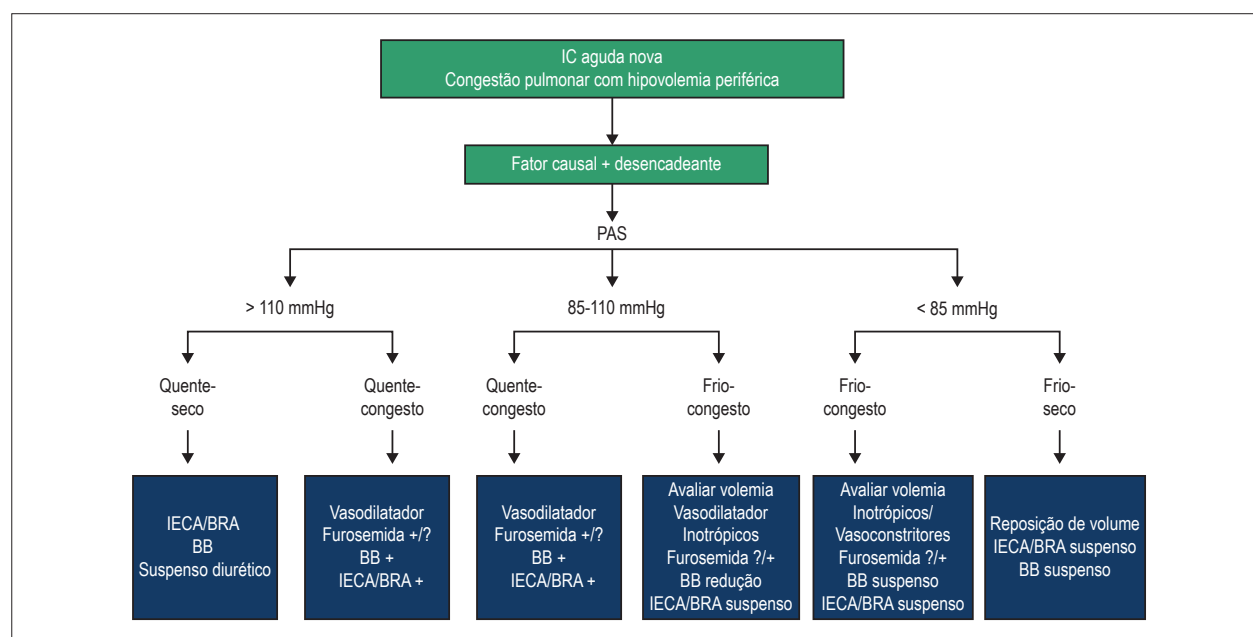


Figura 2.1 – Fluxograma terapêutico da insuficiência cardíaca (IC) aguda nova. PAS: pressão arterial sistólica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; BB: betabloqueador.

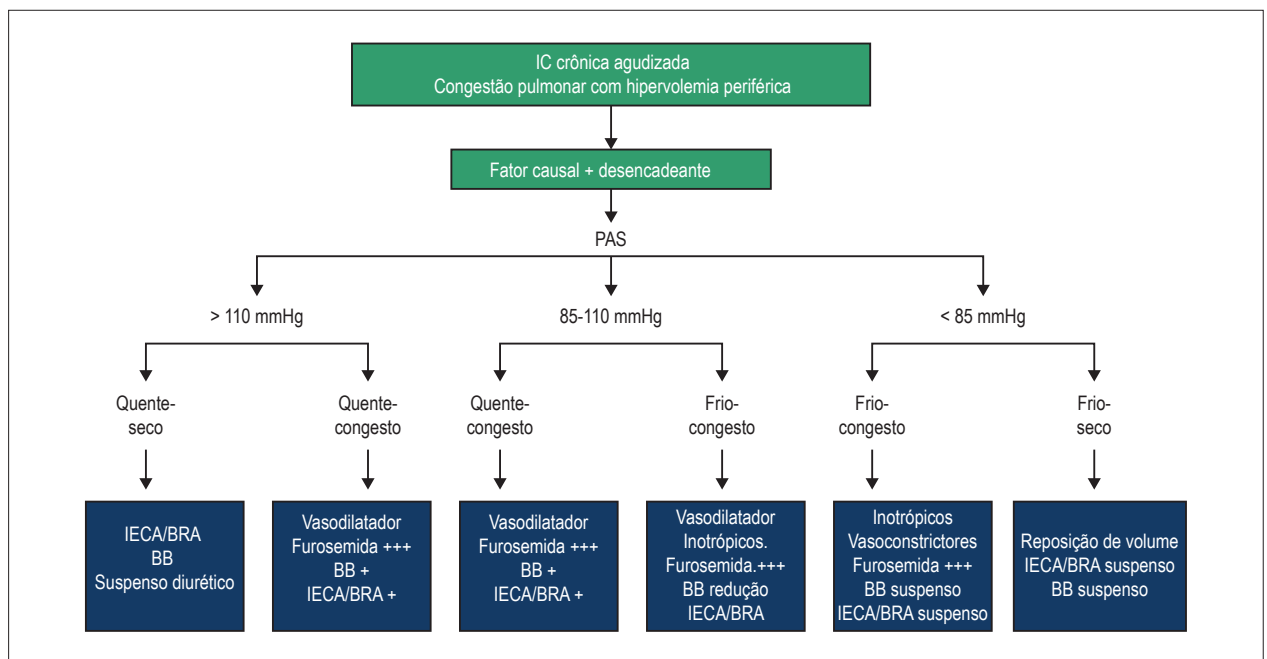


Figura 2.2 – Fluxograma terapêutico da insuficiência cardíaca (IC) crônica agudizada. PAS: pressão arterial sistólica; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; BB: betabloqueador.

Tabela 2.1 – Posologia e intervalo dos diuréticos

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

IV: intravenosa; VO: via oral.

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

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

Diretrizes

2.2.2. Síndrome cardiorenal

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

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

2.2.2.1. Ultrafiltração e diálise

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

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

2.2.3. Vasodilatadores

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

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

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

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

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

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

2.2.4. Inotrópicos

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

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

Quadro 2.2 – Efeitos hemodinâmicos dos vasodilatadores intravenosos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2.5. Desmame dos agentes endovenosos

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

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

Diretrizes

Tabela 2.3 – Posologia dos inotrópicos e vasoconstritores

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

IRA: insuficiência renal aguda.

2.2.6. Cateter de artéria pulmonar

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

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

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

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

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

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

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

Continuação

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

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

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

2.4. Doença arterial coronariana e síndrome coronária aguda

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

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

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

2.5. Fibrilação atrial

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

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

2.6. Valvulopatias

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

2.7. Pericardiopatias

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

Diretrizes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2. Planejamento de alta e transição do cuidado

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

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

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

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

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

3.3.1. Período vulnerável

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

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

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

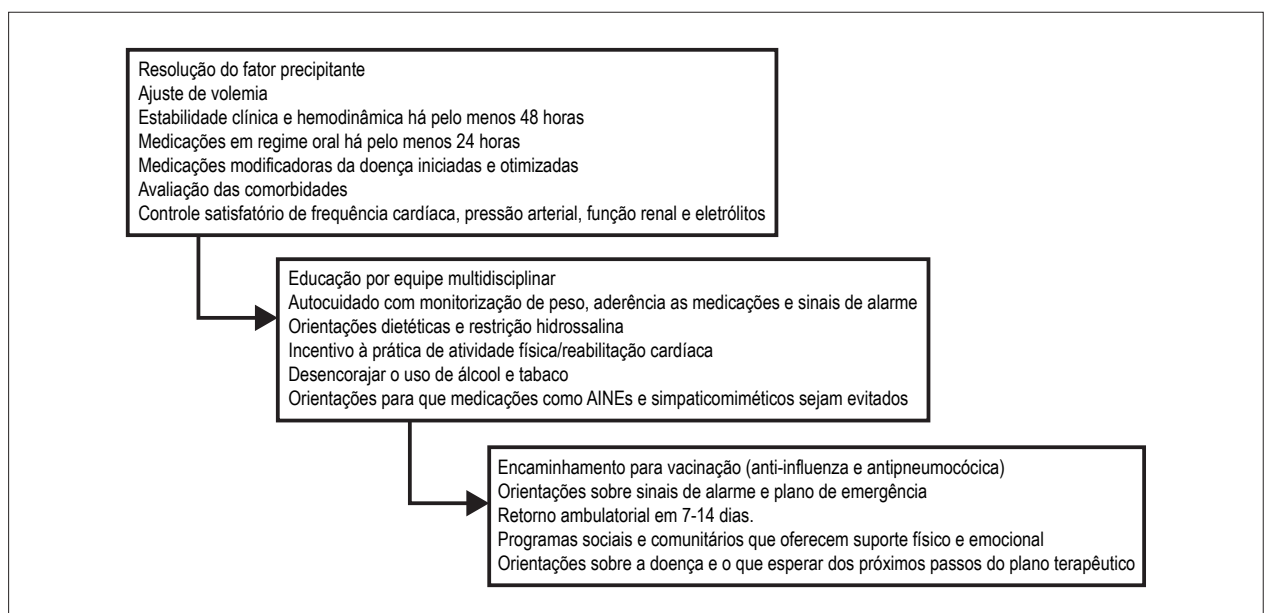


Figura 3.1 – Modelo de sistematização de cuidados na alta hospitalar em três etapas. AINE: anti-inflamatórios não esteroides.

Diretrizes

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

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

3.3.2. Reavaliação precoce

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

3.3.3. Estratificação de risco

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

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

3.3.4. Intervenções

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

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

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

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

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

3.4. Coordenação de enfermagem (nurse navigator)

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

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

Quadro 3.2 – Principais competências do enfermeiro coordenador

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

IC: insuficiência cardíaca

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

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

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

4.1. Choque cardiogênico

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

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

4.1.1. Choque cardiogênico avançado

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

4.2. Modelo assistencial do choque cardiogênico

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

Diretrizes

Quadro 4.1 – Critérios utilizados para caracterização de choque cardiogênico

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

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

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

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

4.3. Manejo clínico do choque cardiogênico

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

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

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

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

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

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

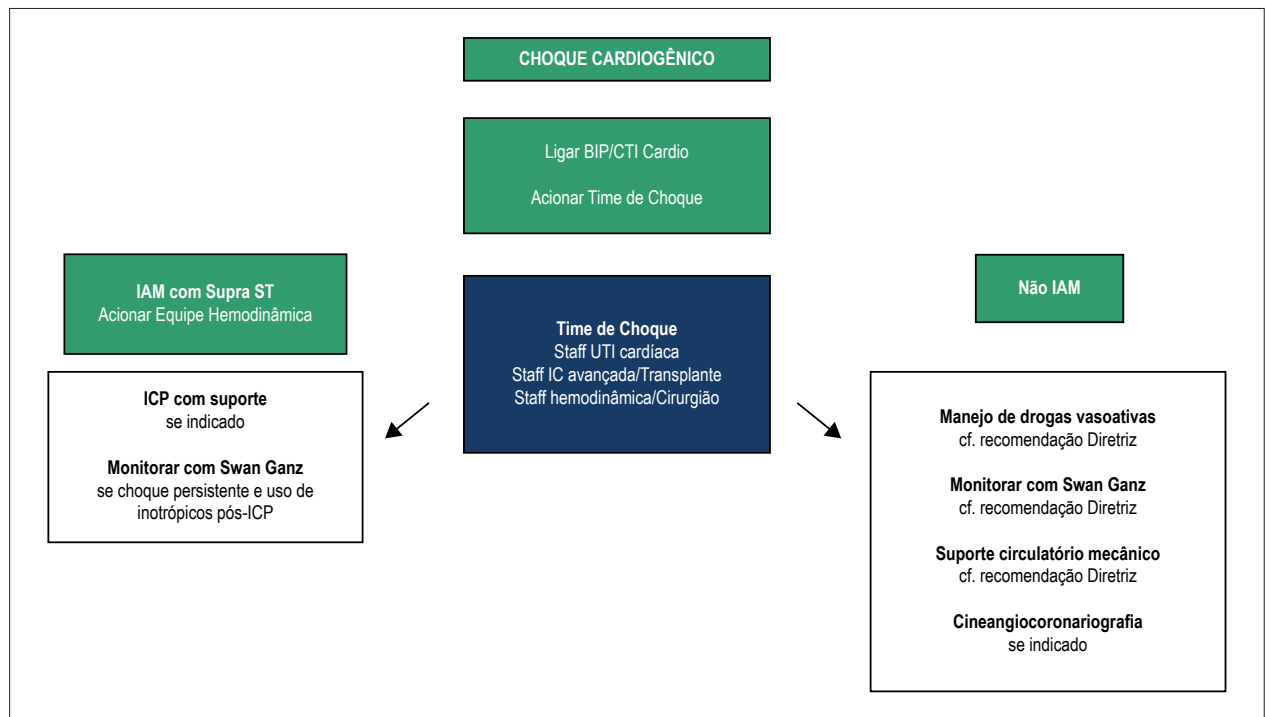


Figura 4.1 – Fluxograma de acionamento do time de choque e manejo do choque cardiogênico. BIT: mensageiro de urgência; CTI: centro de terapia intensiva; IAM/ST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; ICP: intervenção coronária percutânea; UTI: unidade de terapia intensiva;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

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

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

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

Diretrizes

Quadro 4.3 – Aspectos clínicos das principais etiologias do choque cardiogênico

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4. Assistência circulatória mecânica temporária

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4.2. Suporte mecânico circulatório com dispositivos de prazo intermediário

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

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

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

Diretrizes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 4.8 – Comparação dos dispositivos de suporte circulatório temporário

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

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

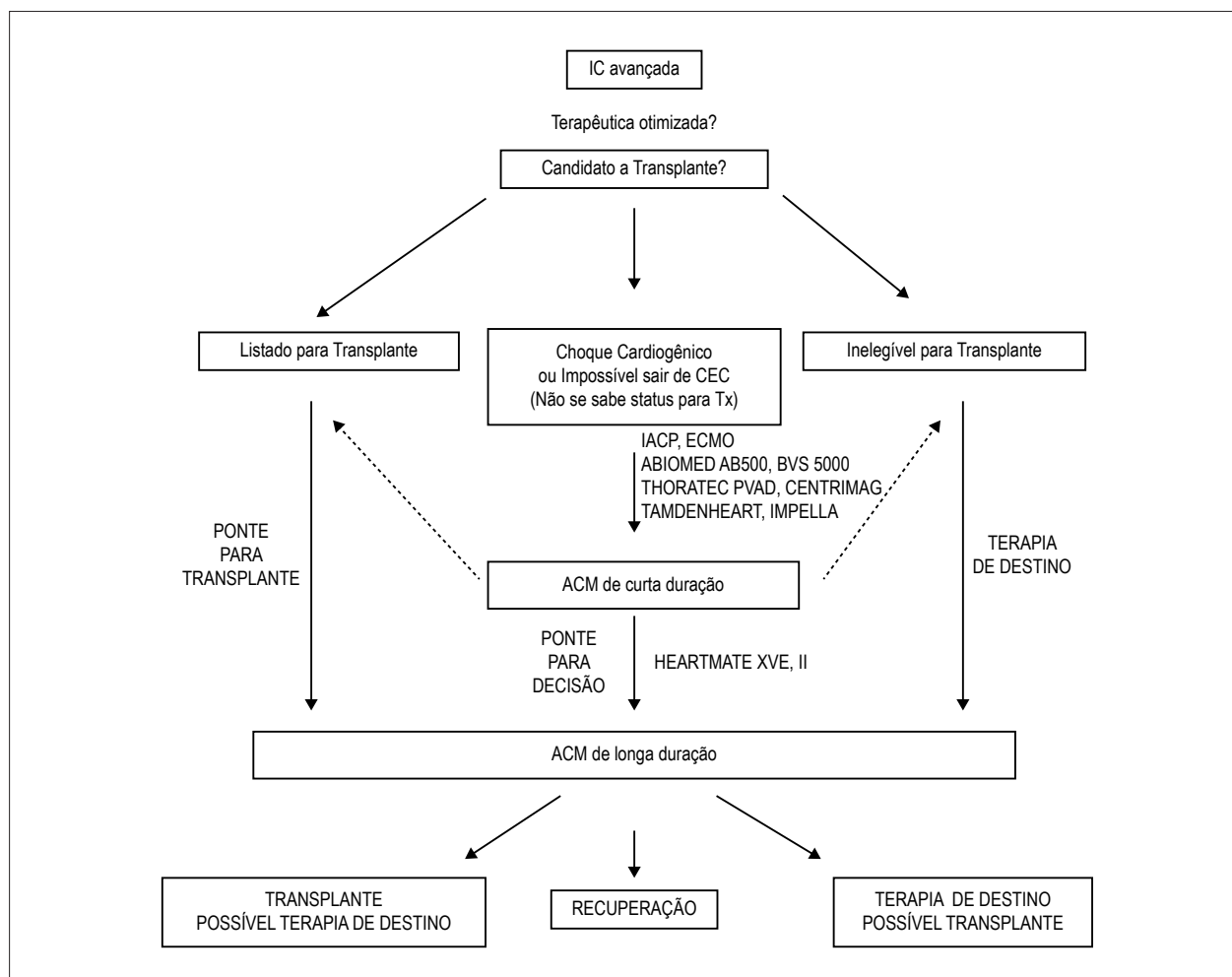


Figura 4.2 – Fluxograma para definição de implante de dispositivos de assistência circulatória mecânica (ACM). CEC: circulação extracorpórea; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

Diretrizes

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

4.5. Assistência circulatória mecânica de longa duração

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6. Transplante cardíaco

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

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

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

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

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

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

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

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

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

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

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

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

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

5. Situações especiais

5.1. Edema agudo de pulmão

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

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

Diretrizes

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

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

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

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

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

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

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

5.2. Miocardite

5.2.1. Miocardite da doença de Chagas

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

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

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

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

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

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

5.2.1.1. Critérios diagnósticos laboratorial

5.2.1.1.1. Parasitológico

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

5.2.1.1.2. Sorológico

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

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

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

5.2.3. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão vetorial

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

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

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

5.2.4. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão sanguínea

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

5.2.5. Fase aguda da doença de Chagas por transmissão oral

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

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

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

5.2.6. Tratamento etiológico da fase aguda

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

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

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

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

5.2.7.1. Apresentação clínica

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

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

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

5.2.7.2. Diagnóstico parasitológico da reativação

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

5.2.7.3. Tratamento clínico e etiológico da reativação

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

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

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

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

Diretrizes

5.2.8. Miocardite fulminante

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

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

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

5.3. Sepses

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

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

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

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

5.3.2. Marcadores laboratoriais

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

5.3.3. Métodos diagnósticos na cardiomiopatia séptica

5.3.3.1. Ecocardiograma

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

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

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

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

5.3.3.2. Cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz)

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

5.3.3.3. Métodos de monitorização hemodinâmica minimamente invasivos

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

5.3.4. Manejo da disfunção cardíaca na sepse

5.3.4.1. Objetivos iniciais do tratamento

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

5.3.4.4. Reposição volêmica

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

5.3.4.5. Diuréticos

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

5.3.4.6. Betabloqueadores

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

5.3.4.7. Vasoconstritores e inotrópicos

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

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

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

Quadro 5.2 – Fases do manejo do choque séptico

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

$SVcO_2$: saturação venosa de oxigênio.

Diretrizes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ECG: eletrocardiograma.

Errata

No sumário, os itens “5.3.4.4. Reposição volêmica” e “5.3.4.5. Diurético” devem ser desconsiderados, por estarem repetidos. O item “5.3.4.6. Betabloqueadores” é “5.3.4.4.”. O item “5.3.4.5. Vasoconstritores e inotrópicos” não foi mencionado.

Considerar correta a seguinte numeração de página do sumário para os itens: onde lê-se pág. 4, considerar 441; respectivamente: 5, 442; 6, 443; 7, 444; 8, 445; 9, 446; 10, 447; 11, 448; 12, 449; 13, 450; 14, 451; 15, 452; 16, 453; 17, 454; 18, 455; 19, 456; 20, 457; 21, 458; 22, 459; 23, 460; 24, 461; 25, 462; 26, 463; 27, 464; 28, 465; 29, 466; 30, 467; 31, 468; 32, 469; 33, 470; 34, 471; 35, 472; 36, 473; 37, 474; 38, 475; 40, 477; 41, 478; 44, 481; 45, 482; 47, 484; 51, 488; 52, 489; 53, 490; 54, 491; 56, 493; 57, 494; 58, 495; 59, 496; 60, 497; 61, 498; 62, 499; 63, 500; 64, 501; 67, 504; 70, 507; 71, 508; 73, 510; 74, 511; 75, 512; 76, 513; 77, 514.

Na página 514, a numeração correta dos itens “Reposição volêmica”, “Diuréticos”, “Betabloqueadores” e “Vasoconstritores inotrópicos”, respectivamente, é 5.3.4.2, 5.3.4.3, 5.3.4.4 e 5.3.4.5.

Referências

- Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200.
- Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Gheorghiade M, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail. 2014;2(2):97-112.
- Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, Burkman G, Siwamogsatham S, Patel A, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. JAMA Cardiol. 2016;1(5):510-8.

5. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / The Criteria Committee of the New York Heart Association. 9th ed. Boston: Little Brown, 1994.
6. Hawwa N, Vest AR, Kumar R, Lahoud R, Young JB, Wu Y, et al. Comparison between the Kansas city cardiomyopathy questionnaire and New York Heart Association in assessing functional capacity and clinical outcomes. *J Card Fail.* 2017;23(4):280-5.
7. Butler J, Gheorghiade M, Metra M. Moving away from symptoms-based heart failure treatment: misperceptions and real risks for patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):350-2.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-90.
9. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
10. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9.
11. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur* 2016;18(7):744-5.
12. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41.
13. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P; Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):949-58.
14. Shen L, Ramirez F, Martinez F, Bodanese LC, Echeverría LE, Gómez EA, et al. Contemporary characteristics and outcomes in chagasic heart failure compared with other nonischemic and ischemic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2017;10(11):pii:e004361.
15. Albuquerque DC, Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al; Investigadores Estudo BREATHE. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104(6):433-42.
16. Jorge AL, Rosa ML, Martins WA, Correia DM, Fernandes LC, Costa JA, et al. The prevalence of stages of heart failure in primary care: a population-based study. *J Card Fail.* 2016;22(2):15.
17. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989;261(6):884-8.
18. Rohde LE, Beck-da-Silva L, Goldraich L, 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.
19. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer MM, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA.* 2005;294(15):1944-56.
20. Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):273-85.
21. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation.* 1988;77(3):607-12.
22. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-7.
23. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish A, Chen A, Krauser D, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.* 2005;95(8):948-54.
24. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and 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):537-41.
25. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation.* 2011;124(25):2865-73.
26. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners.* 2006;56(526):327-33.
27. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Oremus M, McKelvie R, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19(4):439-51.
28. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hoes AW, Hillege HL, Kragten JA, et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(8):787-94.
29. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(3):582-6.
30. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):571-9.
31. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):976-82.
32. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151(5):999-1005.
33. van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JG, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1498-506.
34. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, et al. prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):2425-36.
35. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):148-58.
36. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015 Mar 4;350:h910.
37. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald AB, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive update of the canadian cardiovascular society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1342-433.
38. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310(1):66-74.

39. Cleland JG, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(5):487-94.
40. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, et al. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):569-77.
41. Ewald B, Ewald D, Thakkestian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J*. 2008;38(2):101-13.
42. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
43. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
44. Sahan E, Sahan S, Karamanlioglu M, Gul M, Tufekcioglu O. The MOGE(S) classification: A TNM-like classification for cardiomyopathies. *Herz*. 2016;41(6):503-6.
45. Delepaul B, Robin G, Delmas C, Moine T, Blanc A, Fournier P, et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 20ESC guidelines? *ESC Heart Fail*. 2017;4(2):99-104.
46. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
47. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail*. 2015;21(6):519-34.
48. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-8.
49. van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman ML, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;70(3):359-60.
50. Yancy CW, Januzzi JL Jr., Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018 16;71(2):201-30.
51. Joyce E. Frailty in advanced heart failure. *Heart Fail Clin*. 2016;12(3):363-74.
52. Springer J, Springer JJ, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail*. 2017;4(4):492-98.
53. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, Brawner CA, Swank AM, McKelvie RS, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2653-6.
54. Cahalin LP, Chase P, Arena R, Myers J, Bensimhon D, Peberdy MA, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Heart Fail Rev*. 2013;18(1):79-94.
55. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*. 1997;95(12):2660-7.
56. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33.
57. Freitas P, Aguiar C, Ferreira A, Tralhão A, Ventosa A, Mendes M. Comparative Analysis of Four Scores to Stratify Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2017;120(3):443-9.
58. Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2710-8.
59. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13.
60. Bocchi EA, Bestetti RB, Scanavacca MI, Cunha-Neto E, Issa VS. Chronic Chagas heart disease management: from etiology to cardiomyopathy treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1510-24.
61. Terhoch CB, Moreira HF, Ayub-Ferreira SM, Conceição-Souza GE, Salemi VMC, Chizzola PR, et al. Clinical findings and prognosis of patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Analysis of the influence of Chagas etiology and ventricular function. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(2):e0006207.
62. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-48.
63. Strauss DG, Cardoso S, Lima JA, Rochitte CE, Wu KC. ECG scar quantification correlates with cardiac magnetic resonance scar size and prognostic factors in Chagas' disease. *Heart*. 2011;97(5):357-61.
64. Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*. 2006;355(8):799-808.
65. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):699-705.
66. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med*. 2002;112(6):437-45.
67. Francis CM, Caruana L, Kearney P, Love M, Sutherland GR, Starkey IR, et al. Open access echocardiography in management of heart failure in the community. *BMJ*. 1995;310(6980):634-6.
68. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, Greenberg B, Lowes B, Oh J, et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1064-71.
69. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate use criteria for echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1126-66.

70. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):3-46.
71. Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, Georgiopoulos VV, Giamouzis G, Anarado P, et al. Echocardiography and risk prediction in advanced heart failure: incremental value over clinical markers. *J Card Fail*. 2009;15(7):586-9.
72. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Solomon. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1244-51.
73. Andersen OS, Smith OA, Dokainish H, Abudiyab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *JACC*. 2017;69(15):1937-48.
74. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure. *Eur J Heart failure* 2018;20(1):38-48
75. Kongbundansuk S, Hundley G. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7(8):824-38.
76. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(4):276-28
77. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010;31(7):794-805.
78. Valle-Munoz A, Estornell-Erill J, Soriano-Navarro CJ, Nadal-Barange M, Martinez-Alzamora N, Pomar-Domingo F, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance identifies coronary artery disease as the aetiology of left ventricular dysfunction in acute new-onset congestive heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):968-74.
79. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):166-175.
80. Choudhary P, Hsu CJ, Grieve S, Smillie C, Singarayer S, Semsarian C, et al. Improving the diagnosis of LV non-compaction with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 15;181:430-6.
81. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Nov 18;17:97.
82. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michael HJ. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. *Top Magn Reson Imaging*. 2015;24(1):57-65.
83. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4(4):416-424.
84. Atchley AE, Kitzman DW, Whellan DJ, Iskandrian AE, Ellis SJ, Paganelli RA, et al. Myocardial perfusion, function, and dyssynchrony in patients with heart failure: baseline results from the single-photon emission computed tomography imaging ancillary study of the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) Trial. *Am Heart J*. 2009;158(4 Suppl):S53-6.
85. Soman P, Lahiri A, Mieres JH, Calnon DA, Wolinsky D, Beller GA, et al. Etiology and pathophysiology of new-onset heart failure: evaluation by myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(1):82-91.
86. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1617-25.
87. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50(20):2002-12.
88. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, Felix R, Gutierrez C, et al. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Nucl Med Commun*. 2014;35(8):818-23.
89. Butler J. The emerging role of multi-detector computed tomography in heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(3):215-26.
90. Rizzello V, Poldermans D, Biagini E, Schinkel AF, Boersma E, Boccanelli A, et al. Prognosis of patients with ischaemic cardiomyopathy after coronary revascularisation: relation to viability and improvement in left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2009;95(15):1273-7.
91. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(7):1151-8.
92. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimple LW, Ragosta M. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997;96(3):793-800.
93. Senior R, Kaul S, Lahiri A. Myocardial viability on echocardiography predicts long-term survival after revascularization in patients with ischemic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1848-54.
94. Kwon DH, Halley CM, Carrigan TP, Zysek V, Popovic ZB, Setser R, et al. Extent of left ventricular scar predicts outcomes in ischemic cardiomyopathy patients with significantly reduced systolic function: a delayed hyperenhancement cardiac magnetic resonance study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(1):34-44.
95. Bonow RO, Castelvichio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Severity of remodeling, myocardial viability, and survival in ischemic LV dysfunction after surgical revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(10):1121-9.
96. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman D, et al. Defining the Optimal Prognostic Window for Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):405-11.
97. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of Peak Exercise Oxygen Consumption for Optimal Timing of Cardiac Transplantation in Ambulatory Patients With Heart Failure. *Circulation*. 1991;83(3):778-86.
98. Corra U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2014;16: 929-41.
99. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromont N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptides in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824-39.
100. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(8):713-20.
101. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015;131(1):54-61.
102. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1071-8.

103. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, et al. Prognostic value of soluble suppression of tumorigenicity-2 in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2017;5(4):280-6.
104. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J, et al. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):158-66.
105. Villacorta H, Maisel AS. Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the management of heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(2):145-5.
106. Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Smith AL, Bauer DC, Newman AB, et al. Cigarette smoking exposure and heart failure risk in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Am Heart J*. 2012;164(2):236-42.
107. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(6):1677-82.
108. Nadruz W, Jr., Claggett B, Gonçalves A, Querejeta-Roca G, Fernandes-Silva MM, Shah AM, et al. Smoking and Cardiac Structure and Function in the Elderly: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):e004950.
109. Nadruz W, Jr., Gonçalves A, Claggett B, Querejeta Roca G, Shah AM, Cheng S, et al. Influence of cigarette smoking on cardiac biomarkers: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):629-37.
110. Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2015;36(15):939-45.
111. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(4):367-73.
112. Rohde LE, Beck-da-Silva L. Alcohol and the heart: the good, the bad and the worse in heart failure. *Heart*. 2018 Apr 5. pii: heartjnl-2017-312924.
113. Silvestre OM, Gonçalves A, Roca GQ, Claggett B, Ndumele CE, Lazo M, et al. Liver injury in alcohol drinkers and incidence of heart failure. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. [abstract]. *Circulation*. 2015;132(Suppl 3):A19523-A.
114. Fernandes-Silva MM, Shah AM, Hegde S, Gonçalves A, Claggett B, Cheng S, et al. Race-Related differences in left ventricular structural and functional remodeling in response to increased afterload: the ARIC study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(3):157-65.
115. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1997;278(3):212-6.
116. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
117. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):384-94.
118. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
119. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.
120. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e116-e135.
121. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, et al. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2326-31.
122. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2007;93(8):914-21.
123. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, Ford I, Packard CJ, Sattar N, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J*. 2015;36(24):1536-46.
124. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JFK, Chacra AP, Bianco HT, Afíune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
125. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
126. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
127. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
128. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
129. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(10):669-77.
130. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN; SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med*. 1992;327(10):685-91.
131. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
132. Bossard M, Binbraik Y, Beygui F, Pitt B, Zannad F, Montalescot G, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction - A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2018;195:60-9.
133. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
134. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1190-5.
135. Bocchi EA, Cruz F, Guimarães G, Pinho Moreira LF, Issa VS, Ayub Ferreira SM, et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(2):115-24.
136. de Souza EN, Rohde LE, Ruschel KB, Mussi CM, Beck-da-Silva L, Biolo A, et al. A nurse-based strategy reduces heart failure morbidity in patients admitted for acute decompensated heart failure in Brazil: the HELEN-II Clinical Trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):1002-8.

137. Cruz FD, Issa VS, Ayub-Ferreira SM, Chizzola PR, Souza GE, Moreira LF, et al. Effect of a sequential education and monitoring programme on quality-of-life components in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(9):1009-15.
138. Deek H, Chang S, Newton PJ, Nouredine S, Inglis SC, Arab GA, et al. An evaluation of involving family caregivers in the self-care of heart failure patients on hospital readmission: Randomised controlled trial (the FAMILY study). *Int J Nurs Stud*. 2017;75:101-11.
139. Neubauer BE, Gray JT, Hemann BA. Heart failure optimizing recognition and management in outpatient settings. *Prim Care*. 2018;45:63-79.
140. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137-61.
141. Bui AL, Fonarow GC. Home monitoring for heart failure management. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(2):97-104.
142. Vedel I, Khanassov V. Transitional care for patients with congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2015;13(6):562-57.
143. Naylor MD. Transitional care for older adults: a cost-effective model. *LDI Issue Brief*. 2014;9(6):1-4.
144. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):332-7.
145. Son YJ, Lee Y, Song EK. Adherence to a sodium-restricted diet is associated with lower symptom burden and longer cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Clin Nurs*. 2011;20(21-22):3029-38.
146. Parrinello G, Di Pasquale P, Licata G, Torres D, Giammanco M, Fasullo S, et al. 2009. Long-term effects of dietary sodium intake on cytokines and neurohormonal activation in patients with recently compensated congestive heart failure. *J Card Fail*. 2009;15(10):864-73.
147. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(3):221-30.
148. Paterna S, Parrinello G, Cannizzaro S, Fasullo S, Torres D, Sarullo FM, et al. Medium term effects of different dosage of diuretic, sodium, and fluid administration on neurohormonal and clinical outcome in patients with recently compensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103(1):93-102.
149. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile J, Vitrano G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci*. 2011;342(1):27-37.
150. Lennie TA, Song EK, Wu JR, Chung ML, Dunbar SB, Pressler SJ, et al. Threegram sodium intake is associated with longer event-free survival only in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2011;17(4):325-30.
151. De Vecchis R, Baldi C, Cioppa C, Giasi A, Fusco A. Effects of limiting fluid intake on clinical and laboratory outcomes in patients with heart failure. Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz*. 2016;41(1):63-75.
152. Albert NM, Nutter B, Forney J, Slifcak E, Tang WH. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *J Card Fail*. 2013;19(1):1-9.
153. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, Willenheimer R. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(5):316-22.
154. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(4):393-400.
155. Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Petersen SE, Robinson M, Robson MD, et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):718-26.
156. Ristow B, Rabkin J, Haeusslein E. Improvement in dilated cardiomyopathy after bariatric surgery. *J Card Fail*. 2008;14(3):198-202.
157. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
158. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997;349(9058):1050-3.
159. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol*. 2006;98(7):944-8.
160. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1223-30.
161. Madmani ME, Yusuf Solaiman A, Tamr Agha K, Madmani Y, Shahrour Y, Essali A, et al. Coenzyme Q10 for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD008684.
162. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from QSYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):641-9.
163. Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ, van der Veer E, Belonje AM, Szymanski MK, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(6):619-25.
164. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, Vest M, Fiutem JJ, Piña IL. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):84-90.
165. Schrotten NF, Ruijck WP, Kleijn L, Dokter MM, Silljé HH, Lambers Heerspink HJ, et al. Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial). *Am Heart J*. 2013;166(2):357-64.e2.
166. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol*. 2016;39(1):56-61.
167. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk for hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J*. 2017;38(5):326-3.
168. Ciszewski A. Cardioprotective effect of influenza and pneumococcal vaccination in patients with cardiovascular diseases. *Vaccine*. 2016;36(2):202-6.
169. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation*. 2003;107(8):1210-25.
170. Ferraz AS, Bocchi EA, Guimarães GV, Meneghelo RS, Moreira DAR, Umeda II, et al. Effects of aerobic exercise training on autonomic balance, brain natriuretic peptide, and quality of life evaluation in dilated cardiomyopathy patients: a prospective randomized controlled study. *Circulation*. 2003;108(Suppl IV):739.
171. Cornelis J, Beckers P, Taeymans J, Vrints C, Vissers D. Comparing exercise training modalities in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:867-76.
172. Ferraz AS, Bocchi EA. Efeitos do treinamento físico na morbidade e mortalidade em pacientes com IC: como implementar sua aplicação na prática clínica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2008;18(1):23-36.

173. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99(9):1173-82.
174. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure. *BMJ*. 2004;328(7433):189.
175. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(14):1439-50.
176. Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, Schulte PJ, Fleg JL, Cooper LS, et al. Psychosocial factors, exercise adherence, and outcomes in heart failure patients: insights from heart failure: a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION). *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1044-51.
177. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 27;(4):CD00333.
178. Oliveira MF, Santos RC, Artz SA, Mendez VMF, Lobo DML, Correia EB, et al. Safety and efficacy of aerobic exercise training associated to non-invasive ventilation in patients with acute heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(5):467-75.
179. Tucker WJ, Nelson MD, Beaudry RI, Halle M, Sarma S, Kitzman DW, et al. Impact of exercise training on peak oxygen uptake and its determinants in heart failure with preserved ejection fraction. *Card Fail Rev*. 2016;2(2):95-101.
180. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, Gelbrich G, Dungen H-D, Duvinage A, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(2):582-93.
181. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen H-D, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(17):1780-91.
182. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effect of exercise on diastolic function in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):229-42.
183. Ferraz AS, Bocchi EA, Guimarães GV, Meneghelo RS, Umeda II, Sousa JE. Low intensity is better than high intensity exercise training in chronic heart failure patients concerning pulmonary ventilation, brain natriuretic peptide, and quality of life evaluation: A prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(Suppl A):182A.
184. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, Støylen A, Dalen H, Delagardelle C, et al. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2017;135(9):839-49.
185. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal HM, Lough F, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2015;2(2):e000163.
186. Winkelman ER, Chiappa GR, Lima CO, Viegas PR, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J*. 2009;158(5):768.e1-7.
187. Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, Lygren I, Aadland E, Sauar J, et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006;12(5):402-12.
188. Rørth R, Wong C, Kragholm K, Fosbøl EL, Mogensen UM, Lamberts M, et al. Return to the Workforce After First Hospitalization for Heart Failure Clinical Perspective. *Circulation*. 2016;134(14):999-100.
189. Jaarsma T. Sexual function of patients with heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2017;4(1):3-7.
190. Baumhakel M, Schlimmer N, Kratz M, Hackett G, Jackson G, Böhm M. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):289-98.
191. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, et al. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(8):1058-72.
192. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation*. 2002;106(9):1097-103.
193. Behling A, Rohde LE, Colombo FC, Goldraich LA, Stein R, Clausell N. Effects of 5'-phosphodiesterase four-week long inhibition with sildenafil in patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Card Fail*. 2008;14(3):189-97.
194. Sedlak T, Merz NB, Shufelt C, Gregory KD, Hamilton MA. Contraception in patients with heart failure. *Circulation*. 2012;126(11):1396-1400.
195. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-10.
196. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
197. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN; SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
198. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Lancet*. 1997;349(9064):1493-7.
199. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-7.
200. Pfeiffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-906.
201. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-6.
202. Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Card Fail*. 2008;14(3):181-8.
203. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
204. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
205. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
206. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8.
207. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al; COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9377):7-13.

Diretrizes

208. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-25.
209. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tador R, Mondésert B, et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation. *JACC Heart Fail*. 2017;5(2):99-106.
210. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
211. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21.
212. Krum H, Shi H, Pitt B, McMurray J, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):711-8.
213. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
214. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):663-70.
215. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):1029-41.
216. Messerli FH, Nussberger J. Vasoepitaxide inhibition and angio-oedema. *Lancet*. 2000;356(9320):608-9.
217. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalaasomayajula S, Pal P, Valentin MA, Hinder M, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(5):878-90.
218. Oliva F, Sormani P, Contri R, Campana C, Carubelli V, Cirò A, et al. Heart rate as a prognostic marker and therapeutic target in acute and chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2018 Feb 15;253:97-104.
219. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
220. Anantha Narayanan M, Reddy YN, Baskaran J, Deshmukh A, Benditt DG, Raveendran G. Ivabradine in the treatment of systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *World J Cardiol*. 2017;9(2):182-90.
221. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Lainscak M, et al; SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. *Int J Cardiol*. 2013;170(2):182-8.
222. Böhm M, Lloyd SM, Ford I, Borer JS, Ewen S, Laufs U, et al. Non-adherence to ivabradine and placebo and outcomes in chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):672-83.
223. Cleland JG, Robertson M, Ford I, Mareev Y, Borer J, Komajda M, et al. Effect of ivabradine on mortality in patients with heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction not receiving a β -blocker: an analysis from SHIFT Investigators. *Eur Heart J*. 2017;38 (Suppl 1):A246.
224. Bocchi EA, Rassi S, Guimarães GV; Argentina, Chile, and Brazil SHIFT Investigators. Safety profile and efficacy of ivabradine in heart failure due to Chagas heart disease: a post hoc analysis of the SHIFT trial. *ESC Heart Fail*. 2018;5(3):249-56.
225. Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K, Böhm M, Borer JS, Moyne A, et al; SHIFT Investigators. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1182-9.
226. Turley SL, Francis KE, Lowe DK, Cahoon WD Jr. Emerging role of ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(6):348-52.
227. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkupati SR. The clinical use of ivabradine. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1777-84.
228. Bocchi EA, Böhm M, Borer JS, Ford I, Komajda M, Swedberg K, et al; SHIFT investigators. Effect of combining ivabradine and beta-blockers: focus on the use of carvedilol in the shift population. *Cardiology*. 2015;131(4):218-24.
229. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33.
230. Packer M. Does digitalis work in chronic heart failure? The end of a 200-year-old controversy. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1989;2(6):743-6.
231. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 28;(4):CD002901.
232. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193924.
233. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-74.
234. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.
235. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):375-82.
236. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;97(12):1759-64.
237. Dormans TP, Gerlag PG. Combination of high-dose furosemide and hydrochlorothiazide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17(12):1867-74.
238. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure (results of a Veterans Administration Cooperative Study). *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52.
239. Pierpont GL, Cohn JN, Francis JA. Combined oral hydralazine-nitrate therapy in left ventricular failure (hemodynamic equivalency to sodium nitroprusside). *Chest*. 1978;73(1):8-13.
240. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the Vasodilator-Heart Failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail*. 1999;5(3):178-87.
241. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57.
242. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of isosorbide dinitrate and hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103(8):1113-9.
243. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014;10(3):407-18.
244. Zakeri R, Cowie MR. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies challenges and future directions. *Heart*. 2018;104(5):377-384.
245. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005.

246. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-81.
247. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-45.
248. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92.
249. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, Shah AM, MacDonagh T, Okonko DO, et al. Drug treatment effects in outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis *Heart*. 2018;104(5):407-15.
250. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction $\geq 40\%$ treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):207-9.
251. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42.
252. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-67.
253. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, Irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008;94(5):573-80.
254. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(1):83-91.
255. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):120-8.
256. Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):659-67.
257. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WG, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(7):584-92.
258. D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A, Butler J, Senni M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1231-9.
259. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction - A multiorgan roadmap. *Circulation*. 2016;134(1):73-90.
260. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
261. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.
262. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
263. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
264. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-5.
265. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1694-701.
266. Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-da-Silva L, Rohde LE. Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail*. 2011;17(10):860-6.
267. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome The MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2366-73.
268. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72.
269. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1190-8.
270. Cunningham C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, et al. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2015;101(18):1456-62.
271. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.
272. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2420-9.
273. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2012;14(10):1490-7.
274. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, et al; RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):566-70.
275. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088-94.
276. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial

- fibrillation. The CERTIFY Study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail.* 2013;1(6):500-7.
277. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(11):1199-205.
 278. Tayal B, Gorcsan J 3rd, Delgado-Montero A, Goda A, Ryo K, Saba S, et al. Comparative long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy in right ventricular paced patients versus native wide left bundle branch block patients. *Heart Rhythm.* 2016;13(2):511-8.
 279. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, Daraban AM, Mo Y, Aaronson M, et al. Long-term outcome after CRT in the presence of mechanical dyssynchrony seen with chronic RV pacing or intrinsic LBBB. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt A):1091-9.
 280. Narang R, Cleland JG, Erhardt I, Ball SC, Coats AJ, Cowley AJ, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J.* 1996;17(9):1390-403.
 281. Adamson PB, Gilbert EM. Reducing the risk of sudden death in heart failure with beta-blockers. *J Card Fail.* 2006;12(9):174-46.
 282. Arshad A, Mandava A, Kamat G, Musat D. Sudden cardiac death: the role of medical therapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;50(6):420-38.
 283. Shen L, Jhund OS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining risk of sudden cardiac death in heart failure. *N Engl J Med.* 2017;377(1):41-51.
 284. Buxton AE. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? Not everyone with an ejection fraction $\leq$ 30% should receive an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation.* 2005;111(19):2537-49.
 285. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1576-83.
 286. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000;21(24):2071-8.
 287. Moss AJ, Zareba W, Hall JW, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Trial II investigator (MADIT II). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-83.
 288. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators (SCDHeFT). Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-37.
 289. Nisam S, Breithardt G. Lessons learned from neutral ICD trials. *Europace.* 2006;8(6):393-97.
 290. Kadish A, Dwyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151-8.
 291. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbaek L, Korup E, et al. DANISH investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1221-30.
 292. Al-Khatib SM, Fonarow GC, Joglar JA, Inoue LY, Mark DB, Lee KL, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):685-8.
 293. Stavarakis S, Asad Z, Reynolds D. Implantable cardioverter- defibrillators for primary prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(6):659-65.
 294. Shun-Shin MJ, Zheng LS, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in 11 trials. *Eur Heart J.* 2017;38(22):1738-46.
 295. Barakat AF, Saad M, Elgendy AM, Mentias A, Abuzaid A, Mahmoud AN, et al. Primary prevention implantable cardioverter defibrillators in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017(6):e016352.
 296. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, Buffon A, Ciccone MM, Parati G, et al. Implantable cardioverter- defibrillators for primary prevention in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167(2):103-11.
 297. Pimentel M, Zimerman A, Chemello D, Giaretta V, Andrades M, Silvello D, et al. Predictors of serious arrhythmic events in patients with nonischemic heart failure. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;48(2):131-9.
 298. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962.
 299. Swdberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26(13):1303-8.
 300. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4093-7.
 301. Van Gelder IC, Wyse DG, Chaudhry ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, et al. RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace.* 2006; 8(11):935-942.
 302. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JC, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-73.
 303. Mareev Y, Cleland JG. Should beta-blockers be used in patients with heart failure and atrial fibrillation? *Clin Ther.* 2015;37(10):2215-24.
 304. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of beta-blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014;384(9961):2235-43.
 305. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2667-77.
 306. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation.* 1998;98(23):2574-9.
 307. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ 3rd, Casey TP, Luckett CR, Henry WL. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol.* 1987;60(7):572-5.
 308. Ganesan AN, Nandal S, Lükér J, Pathak RK, Mahajan R, Twomey D, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with concomitant left ventricular impairment: a systematic review of efficacy and effect on ejection fraction. *Heart Lung Circ.* 2015;24(3):270-80.
 309. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-27.
 310. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey in atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72.

311. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
312. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
313. Magalhães LP, Figueiredo MJ, Cintra FD, Saad EB, Kuniyoshi RR, Menezes Lorga Filho A, et al. Executive Summary of the II Brazilian Guidelines for Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(6):501-8.
314. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GY. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1192-200.
315. Savarese G, Giugliano RP, Rosano GM, McMurray J, Magnani G, Filippatos G, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):870-80.
316. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206-14.
317. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):865-9.
318. Penela D, Van Huls Van Taxis C, Aguinaga L, Fernández-Armenta J, Mont L, Castel MA, et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(13):1195-202.
319. Nikolaidou T, Johnson MJ, Ghosh JM, Marincowitz C, Shah S, Lammiman MJ, et al. Post-mortem ICD interrogation in mode of death classification. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(4):573-83.
320. Adabag S, Smith LG, Anand IS, Berger AK, Luepker RV. Sudden cardiac death in heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2012;18(10):749-54.
321. Adabag S, Patton KK, Buxton AE, Rector TS, Ensrud KE, Vakil K, et al. Association of implantable cardioverter defibrillators with survival in patients with and without improved ejection fraction: secondary analysis of the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2(7):767-774.
322. Le HH, El-Khatib C, Mombled M, Guitarian F, Al-Gobari M, Fall M, et al. Impact of aldosterone antagonists on sudden cardiac death prevention in heart failure and post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(2):e0145958.
323. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295(2):165-71.
324. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WC, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med*. 2016;375(2):111-21.
325. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):399-410.
326. Lima EG, Carvalho FP, Linhares Filho JP, Pitta FG, Serrano CV Jr. Ischemic left ventricle systolic dysfunction: an evidence-based approach in diagnostic tools and therapeutics. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2017;63(9):793-800.
327. Trevisan L, Cautela J, Resseguier N, Laine M, Arques S, Pinto J, et al. Prevalence and characteristics of coronary artery disease in heart failure with preserved and mid-range ejection fractions: A systematic angiography approach. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(2):109-118.
328. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
329. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1607-16.
330. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, et al; STICH Trial Investigators. Ten-Year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016;134(18):1314-1324.
331. Mielniczuk LM, Toth GG, Xie JX, Bruyne BD, Shaw LJ, Beanlands RS. Can functional testing for ischemia and viability guide revascularization? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3):354-64.
332. Williams MC, Hunter A, Shah AS, Assi V, Lewis S, Smith J, et al; SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1759-68.
333. Kidambi A, Sourbron S, Maredia N, Motwani M, Brown JM, Nixon J, et al. Factors associated with false-negative cardiovascular magnetic resonance perfusion studies: a clinical evaluation of magnetic resonance imaging in coronary artery disease (CE-MARC) substudy. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(3):566-73.
334. Gheorghiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation*. 1998;97(3):282-9.
335. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease: long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91(9):2325-34.
336. VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation*. 1992;86(1):121-30.
337. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *N Engl J Med*. 1984;311(21):1333-9.
338. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-20.
339. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Hypertension; and Council on Quality and Outcomes Research. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-78.
340. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287(8):1003-10.
341. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275(20):1557-62.
342. Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart

- failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. *Heart*. 2011;97(16):1304-11.
343. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-248. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2275-9.
 344. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
 345. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels: updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(4):613-22.
 346. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
 347. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10017):435-43.
 348. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1107-14.
 349. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283(15):1967-75. Erratum in: *JAMA*. 2002;288(23):2976.
 350. Dorszewski A, Göhmann E, Dorszewski B, Werner GS, Kreuzer H, Figulla HR. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. *J Card Fail*. 1997;3(2):91-6.
 351. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, Reid C, Poole-Wilson P, Sutton G. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6485):1861-5.
 352. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2006;151(1):76-83.
 353. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Thomas S, Holwerda NJ, Cohn JN. Effect of baseline and changes in systolic blood pressure over time on the effectiveness of valsartan in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2008;1(1):34-42.
 354. Debonnaire P, Al Amri I, Leong DP, Joyce E, Katsanos S, Kamperidis V, et al. Leaflet remodelling in functional mitral valve regurgitation: characteristics, determinants, and relation to regurgitation severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):290-9.
 355. Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, Reggiani L, Zanasi V, Leuzzi C, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(4):382-8.
 356. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):381-7.
 357. Mihaljevic T, Lam BK, Rajeswaran J, Takagaki M, Lauer MS, Gillinov AM, et al. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(22):2191-201.
 358. Seneviratne B, Moore GA, West PD. Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. *Br Heart J*. 1994;72(1):63-8.
 359. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J*. 2000;139(4):596-608.
 360. Madaric J, Vanderheyden M, Van Laethem C, Verhamme K, Feys A, Goethals M, et al. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2134-41.
 361. Wang L, Li B, Liu C, Rong T, Yu Y, Gu C. Short- and medium-term effects of combined mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting alone for patients with moderate ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(6):1578-86.
 362. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, et al; EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):317-28.
 363. Vemulapalli S, Lippmann SJ, Krucoff M, Hernandez AF, Curtis LH, Foster E, et al. Cardiovascular events and hospital resource utilization pre- and post-transcatheter mitral valve repair in high-surgical risk patients. *Am Heart J*. 2017 Jul;189:146-57.
 364. Adamo M, Barbanti M, Curello S, Fiorina C, Chiari E, Chizzola G, et al. Effectiveness of MitraClip therapy in patients with refractory heart failure. *J Interv Cardiol*. 2015;28(1):61-8.
 365. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schafer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized postapproval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(12):1052-61.
 366. Geis NA, Puls M, Lubos E, Zuern CS, Franke J, Schueler R, et al. Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):598-608.
 367. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61(1):123-30.
 368. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(6):2111-5.
 369. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
 370. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(1):1597-607.
 371. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1790-8.
 372. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al; CoreValve US Clinical Investigators. 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2565-74.
 373. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2016;37(34):2645-57.

374. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, Herrmann HC, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the TOPAS-TAVI registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(12):1297-308.
375. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyörälä K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*. 1997;3(4):249-54. Erratum in: *J Card Fail* 1998;4(4):367.
376. Emberson JR, Ng LL, Armitage J, Bowman L, Parish S, Collins R; Heart Protection Study Collaborative Group. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF Heart Protection Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(3):311-9.
377. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1769-81.
378. Fröhlich H, Raman N, Schellberg D, Goode KM, Kazmi S, et al. Statins attenuate but do not eliminate the reverse epidemiology of total serum cholesterol in patients with non-ischemic chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017 Jul 1;238:97-104.
379. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248-61.
380. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231-9.
381. Rossi A, Inciardi RM, Rossi A, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, et al. Prognostic effects of rosuvastatin in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: a sub-analysis of GISSI-HF trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017 Jun;44:16-23.
382. Bakakos A, Oikonomou E, Vogiatzi G, Siasos G, Tsalamandris S, Antonopoulos A, et al. Statins and left ventricular function. *Curr Pharm Des*. 2017 Sep 26. [Epub ahead of print].
383. Bayes-Genis A, Núñez J, Zannad F, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JG, et al. The PCSK9-LDL Receptor axis and outcomes in heart failure: BIOSAT-CHF Subanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(17):2128-36.
384. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al; CHARM Investigators. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;116(6):627-36.
385. Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: a U-shaped relationship. *Am Heart J*. 2010;159(1):75-80.
386. Ingelsson E, Sundström J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;294(3):334-41.
387. Simão AF, Prêcoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JF, Oliveira GM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [I Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6 Suppl 2):1-63.
388. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
389. von Haehling S, Anker SD. Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers. Update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):261-3.
390. von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther*. 2009;121(3):227-52.
391. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology. Update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(4):253-9.
392. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240-327.
393. Sharma A, Ezekowitz JA. Diabetes, impaired fasting glucose, and heart failure: it's not all about the sugar. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1153-6.
394. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84.
395. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care*. 2005;28(3):612-6.
396. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff Jr DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703.
397. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
398. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
399. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al; ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364(9):818-28.
400. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsy JD, Bhagra S, Jhund OS, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1213-8.
401. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001204.
402. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Bianco HT, Chacra AP, Bertoluci MC et al. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 Suppl 1):1-31.
403. Rados DV, Pinto LC, Remonti LR, Leitao CB, Gross JL. Correction: the association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med*. 2016;13(6):e1002091.
404. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J*. 2010;31(7):824-31.
405. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115-28.

406. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-26.
407. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-42.
408. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-76.
409. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, Seck T, Patel S, Woerle HJ, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 May 21;14:57.
410. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al. On the behalf of the EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34.
411. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
412. Gerdes AM, Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010;122(4):385-93.
413. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
414. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-69.
415. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J*. 2014;35(7):416-8.
416. Figueiredo EL, Leão FV, Oliveira LV, Moreira MC, Figueiredo AF. Microalbuminuria in nondiabetic and nonhypertensive systolic heart failure patients. *Congest Heart Fail*. 2008;14(5):653-8.
417. van de Wal RM, Asselbergs FW, Plokker HW, Smilde TD, Lok D, van Veldhuisen DJ, et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients. *J Card Fail*. 2005;11(8):602-6.
418. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371(1):58-66.
419. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1437-44.
420. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):41-8.
421. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):1987-96.
422. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, D'Isa S, Di Benedetto A, Cittadini A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1438-44.
423. Zannad F, Kessler M, Leheret P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscipril and implications for future studies. *Kidney Int*. 2006;70(7):1318-24.
424. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, Ikeda N, Shoda J, Takenaka T, et al. Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):501-6.
425. Hussain S, Dreyfus DE, Marcus RJ, Biederman RW, McGill RL. Is spironolactone safe for dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(11):2364-8.
426. Ferreira SR, Moises VA, Tavares A, Pacheco-Silva A. Cardiovascular effects of successful renal transplantation: a 1-year sequential study of left ventricular morphology and function, and 24-hour blood pressure profile. *Transplantation*. 2002;74(11):1580-7.
427. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
428. Ayalasomayajula SP, Langenickel TH, Jordaan P, Zhou W, Chandra P, Albrecht D, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(9):1065-73.
429. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(12):1290-5.
430. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):684-90.
431. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, Rozman J, von Haehling S. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Med*. 2011 Oct;105 Suppl 1:S44-9.
432. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):125-33.
433. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68.
434. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3439-42.
435. Schwarz ER, Rastogi S, Kapur V, Sulemanjee N, Rodriguez JJ. Erectile dysfunction in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1111-9.
436. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-58.
437. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Westheim AS. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail*. 2011;17(5):420-5.
438. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-10.
439. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
440. Naughton MT, Kee K. Sleep apnoea in heart failure: to treat or not to treat? *Respirology*. 2017;22(2):217-29.
441. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meehan T, Weatherall M, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest*. 2005;128(4):2116-22.
442. Lyons OD, Bradley TD. Heart failure and sleep apnea. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):898-908.
443. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-105.

444. Bittencourt HS, Reis HF, Lima MS, Gomes M Neto. Non-Invasive Ventilation in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(2):161-8.
445. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016;375(10):919-31.
446. Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, Ld H, Saad M, Elgendy IY, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2017;120(4):693-9.
447. Lenneman CG, Kimmick GG, Sawyer DB. Epidemiology of cardio-oncology. In: Kimmick GC, Lenihan DJ, Sawyer DB, Mayer EL, Hershman DL. Cardio-oncology: the clinical overlap of cancer and heart disease. Switzerland: Springer; 2017. p. 1-14.
448. Ewer MS, von Hoff DD, Benjamin RS. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Clin.* 2011;7(3):363-72.
449. Banke A, Schou M, Videbæk L, Møller JE, Torp-Pedersen C, Gustafsson F, et al. Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: a long-term follow-up study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):260-6.
450. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ET. Cardiovascular complications of cancer therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2536-51. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(5):587.
451. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98.
452. Cosper PF, Leinwand LA. Cancer causes cardiac atrophy and autophagy in a sexually dimorphic manner. *Cancer Res.* 2011;71(5):1710-20.
453. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671-80.
454. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley Junior MR, Cruz FdD, Gonçalves Brandão SM, Carvalho Rigaud VO, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2281-90.
455. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):9-42.
456. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3429-36.
457. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2876-84.
458. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):77-84.
459. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):493-8.
460. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39.
461. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;35(8):893-911.
462. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani C, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8.
463. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz MdL P, Galas FR, et al; Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (GEIC/SBC); Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica; Instituto do Coração – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. [Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
464. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2006;17;48(8):1527-37.
465. Gathright EC, Goldstein CM, Josephson RA, Hughes JW. Depression increases the risk of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2017 Mar;94:82-9.
466. Newhouse A, Jiang W. Heart failure and depression. *Heart Fail Clin.* 2014;10(2):295-304.
467. Tu RH, Zeng ZY, Zhong GQ, Wu WF, Lu YJ, Bo ZD, et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(7):749-57.
468. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, Steinmeyer BC, Rubin EH. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(11):1773-82.
469. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SC, Cuffe MS, Callwood DD, et al; SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(9):692-9.
470. Angermann CE, Gelbrich C, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, et al; MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(24):2683-93.
471. Rajeswaran T, Plymen CM, Doherty AM. The effect of antidepressant medications in the management of heart failure on outcomes: mortality, cardiovascular function and depression – a systematic review. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2018;22(3):164-9.
472. Gonçalves JG, Dias Silva VJ, Calzada Borges MC, Prata A, Correia D. Mortality indicators among chronic Chagas patients living in an endemic area. *Int J Cardiol.* 2010;143(3):235-42.
473. Bestetti RB, Daniel RA. The treatment of chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy in the contemporary era. *International Cardiovascular Forum Journal.* 2016;7:19-25.
474. Bezerra CG, Adam EL, Baptista ML, Ciambelli GS, Kopel L, Bernoche C, et al. Aortic counterpulsation therapy in patients with advanced heart failure: analysis of the TBRIDGE registry. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(1):26-32.
475. Petti MA, Viotti R, Armenti A, Bertocchi G, Lococco B, Alvarez MG, et al. [Predictors of heart failure in chronic chagasic cardiomyopathy with asymptomatic left ventricular dysfunction]. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(2):1116-22.

476. Theodoropoulos TA, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol.* 2008;128(1):22-9.
477. Barbosa AP, Cardinali-Neto A, Otaviano AP, Rocha BF, Bestetti RB. Comparison of outcome between Chagas cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(6):517-25.
478. Vilas Boas LG, Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A, Nogueira PR. Outcome of Chagas cardiomyopathy in comparison to ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;167(2):486-90.
479. Bestetti RB, Otaviano AP, Fantini JP, Cardinali-Neto A, Nakazone MA, Nogueira PR. Prognosis of patients with chronic systolic heart failure: Chagas disease versus systemic arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2990-1.
480. Bertolino ND, Villafanha DF, Cardinali-Neto A, Cordeiro JA, Arcanjo MA, Theodoropoulos TA, et al. Prognostic impact of Chagas disease in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(4):449-53.
481. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro AL, Okonko DO, Oliveira BM, Pinto AS, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2007;153(4):544.e1-8.
482. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi-Jr A, Rosas F, et al; BENEFIT Investigators. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295-306.
483. Lima MM, Rocha MO, Nunes MC, Souza L, Costa HS, Alencar MC, et al. A randomized trial of the effects of exercise training in Chagas cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):866-73.
484. Bestetti RB, Otaviano AP, Cardinali-Neto A, Rocha BF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA. Effects of B-Blockers on outcome of patients with Chagas cardiomyopathy with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2011;151(2):205-8.
485. Issa VS, Amaral AF, Cruz FD, Ferreira SM, Guimarães GV, Chizzola PR, et al. B-Blocker therapy and mortality of patients with Chagas cardiomyopathy. A subanalysis of the REMADHE prospective trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):82-8.
486. Ramires FJ, Salemi VM, Ianni BM, Fernandes F, Martins DG, Bilate A, et al. Aldosterone antagonism in na inflammatory state: evidence for myocardial protection. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7(3):162-7.
487. Ferrari SJ, Bestetti RB, Cardinali-Neto A, Bortoluzzi TB. Digoxin serum levels in patients with Chagas cardiomyopathy and heart failure. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(4):496-9.
488. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Souza GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart.* 2015;10(3):151-7.
489. Ayub-Ferreira SM, Mangini S, Issa VS, Cruz FD, Bacal F, Guimarães GV, et al. Mode of death on Chagas heart disease: comparison with other etiologies. *Plos Negl Trop Dis.* 2013;7(4):e2176.
490. Cardinali-Neto A, Lorga-Filho A, Silva EF, Lima RP, Palmegiani E, Bestetti RB. Clinical predictors of inducible sustained ventricular tachycardia during Electrophysiologic study in patients with chronic Chagas heart disease. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2015 Oct 19;9:85-8.
491. Silva RT, Martinelli-Filho M, Lima CE, Martins DG, Nishioka AS, Pedrosa AA, et al. Functional behavior of patients with conventional pacemakers undergoing cardiac resynchronization. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(2):138-43.
492. Araujo EF, Chamian EC, Peroni AP, Pereira WL, Gandra SM, Rivetti LA. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(1):31-6.
493. Cardinali-Neto A, Nakazone MA, Grassi LV, Tavares BG, Bestetti RB. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for primary prevention of sudden cardiac death in patients with severe Chagas cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2011;150(1):94-5.
494. Pereira FT, Rocha EA, Monteiro MP, Neto AC, Daher E, Sobrinho CR, et al. Long-term follow-up of patients with chronic Chagas disease and implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014;37(6):751-6.
495. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. The paradox of survival results after heart transplantation caused by *Trypanosoma cruzi*. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(6):1833-8.
496. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TA, Cordeiro JA, Burdmann EA. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas heart transplant recipients. *Transplantation.* 2007;84(3):441-2.
497. Avila WS, Rossi EG, Ramires JA, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol.* 2003;26(3):135-42.
498. Mogos MF, Piano MR, McFarlin BL, Salemi JL, Liese KL, Briller JE. Heart failure in pregnant woman: a concern across the pregnancy continuum. *Circ Heart Fail.* 2018;11(1):e004005.
499. Vettori DV, Rohde LE, Clausell N. Asymptomatic left ventricular dysfunction in puerperal women: an echocardiographic-based study. *Int J Cardiol.* 2011;149(3):353-7.
500. Arany Z, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 2016;133(14):1397-409.
501. Habli M, O'Brien T, Nowack E, Khoury S, Barton JR, Sibai B. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):415.e1-5.
502. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147-97.
503. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation.* 2010;121(13):1465-73.
504. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J.* 2017;38(35):2671-9.
505. Finsterer J, Stöllberger C, Towbin JA. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: cardiac, neuromuscular, and genetic factors. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(4):224-37.
506. Chebrolu LH, Mehta AM, Nanda NC. Noncompaction cardiomyopathy: The role of advanced multimodality imaging techniques in diagnosis and assessment. *Echocardiography.* 2017;34(2):279-89.
507. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(1):26-31.
508. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e579-646.
509. Stähli BE, Gebhard C, Biaggi P, Klaassen S, Valsangiacomo Buechel E, Attenhofer Jost CH, et al. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;167(6):2477-81.
510. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation.* 1990;82(2):507-13.

511. Hotta VT, Tendolo SC, Rodrigues AC, Fernandes F, Nastari L, Mady C. Limitations in the diagnosis of noncompaction cardiomyopathy by echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(5):483-8.
512. Wan J, Zhao S, Cheng H, Lu M, Jiang S, Yin G, et al. Varied distributions of late gadolinium enhancement found among patients meeting cardiovascular magnetic resonance criteria for isolated left ventricular non-compaction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 Feb 20;15:20.
513. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J.* 2012;164(1): 66-71.e1.
514. edfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, et al. Mortality in Takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction -A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 15;185:282-9.
515. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27.
516. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation.* 2017;135(24):2426-41.
517. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008;155(3):408-17.
518. Brunetti ND, Santoro F, De Gennaro L, Correale M, Gaglione A, Di Biase M, et al. Combined therapy with beta-blockers and ACE-inhibitors/angiotensin receptor blockers and recurrence of Takotsubo (stress) cardiomyopathy: a meta-regression study. *Int J Cardiol.* 2017 Mar 1;230:281-3.
519. De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, Greco C, Pietropaoli P. Use of levosimendan for cardiogenic shock in a patient with the apical ballooning syndrome. *Ann Intern Med.* 2008;149(5):365-7.
520. Kurisu S, Kihara Y. Clinical management of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(7):1559-66.
521. Ayub-Ferreira SM, Souza JD, Almeida DR, Biselli B, Avila MS, Colafranceschi AS, et al. Diretriz de Assistência Circulatória Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(2 Suppl 2):1-33.
522. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(6):464-72.
523. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1597-605.
524. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1615-23.
525. Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, Vazquez R, Delgado-Jimenez J, Alvarez-Garcia J, et al; MUSIC and REDINSCOR I research groups. Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017 Aug 1;240:265-70.
526. Lam CS, Solomon SD. Fussing over the middle child: heart failure with mid-range ejection fraction. *Circulation.* 2017;135(14):1279-80.
527. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al; CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1258-69.
528. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37(5):455-62.
529. Hogg K, McMurray J. The treatment of heart failure with preserved ejection fraction ("diastolic heart failure"). *Heart Fail Rev.* 2006;11(2):141-6.
530. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018 Feb 12. [Epub ahead of print].
531. Koh AS, Tay WT, Teng TH, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624-34.
532. Tromp J, Voors AA, Lam CS. Heart failure with mid-range ejection fraction: causes and consequences. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(4):660-2.
533. Wilcox JE, Mann DL. Beta-blockers for the treatment of heart failure with a mid-range ejection fraction: deja-vu all over again? *Eur Heart J.* 2018;39(1):36-8.
534. Cleland JG, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJ, et al; Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(1):26-35.
535. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, van der Meer P, Lam CS, Ponikowski P, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1569-73.
536. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(2):91-6.
537. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, Rutten FH, McDonagh T, Mohacs P, et al; Advanced Heart Failure Study Group of the HFA of the ESC. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):433-43.
538. Allen LA, Matlock DD, Shetterly SM, Xu S, Levy WC, Portalupi LB, et al. Use of risk models to predict death in the next year among individual ambulatory patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017;2(4):435-41.
539. Canadian Cardiovascular Society. Managing the symptoms of advancing heart failure. [Cited in 2018 Feb 13]. Available from: <http://www.ccs.ca/eguidelines/Content/Topics/HeartFailure/8%20Community%20Management%20of%20Heart%20Failure.htm>.
540. Whellan DJ, Goodlin SJ, Dickinson MG, Heidenreich PA, Jaenicke C, Stough WG, et al; Quality of Care Committee, Heart Failure Society of America. End-of-life care in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2014;20(2):121-34.
541. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução 1.805/2006 de 09/11/2006. Fase terminal de enfermidades graves e incuráveis é permitido ao médico limitar ou suspender procedimentos e tratamentos que prolonguem a vida do doente, respeitando assistência integral do paciente. *Diário Oficial da União*, de 28/11/2006, seção I, pág. 169.
542. Esporcatte R, Rangel FO, Mourilhe-Rocha R. *Cardiologia Intensiva: bases práticas: finitude da vida: eutanásia e distanásia.* Rio de Janeiro: Ed. Revinter; 2005. p.337-46.
543. Koop CE. Decisions at the end of life: have we come of age? *BMC Medicine.* 2010;8:57.
544. Bomtempo TV. O direito de morrer com dignidade. [Citado em 2018 fev 15]. Disponível em: http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=10386. Acesso em 15/02/2018.
545. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil. *Circulation.* 2016;133:422-433.
546. Stevens B, Verdian L, Pezzulo L, Tomlinson J, Lui V. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Value in Health.* 2016;19:A648.

Diretrizes

547. Kaufman R, Azevedo MM, Xavier RM, Gelle M, Chaves R, Castier M. Evolution of heart failure-related hospital admissions and mortality-rates. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(4):276-81.
548. Torosoff M, Sader C, Philbin E. Congestive heart failure. In: Weintraub W. (editor). *Cardiovascular healthcare economics*. New Jersey: Humana Press; 2009. p. 529-84.
549. Mejhert M, Lindgren P, Schill O, Edner M, Persson H, Kahan T. Long term health care consumption and cost expenditure in systolic heart failure. *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):260-5.
550. Weintraub SW, Cole J, Tooley JF. Cost and cost-effectiveness studies in heart failure research. *Am Heart J*. 2002;143(4):565-76.
551. Rohde LE, Bertoldi EG, Goldraich L, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of heart failure therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(6):338-54.
552. Lee D, Wilson K, Akehurst R, Cowie MR, Zannad F, Krum H, et al; Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) Study. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *Heart*. 2014;100(21):1681-7.
553. Ademi Z, Pasupathi K, Krum H, Liew D. Cost effectiveness of eplerenone in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(3):209-16.
554. McKenna C, Walker S, Lorgelly P, Fenwick E, Burch J, Suekarran S, et al. Cost-effectiveness of aldosterone antagonists for the treatment of post-myocardial infarction heart failure. *Value Health*. 2012;15(3):420-8.
555. Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. The cost effectiveness of ivabradine in the treatment of chronic heart failure from the UK National Health Service perspective. *Heart*. 2014;100(13):1031-6.
556. Kourlaba G, Parisis J, Karavidas A, Beletsi A, Milonas C, Branscombe N, et al. Economic evaluation of ivabradine in the treatment of chronic heart failure in Greece. *BMC Health Serv Res*. 2014 Dec 11;14:631-40.
557. Ramos IC, Versteegh MM, de Boer RA, Koenders JM, Linssen GC, Meeder JG, et al. Cost Effectiveness of the Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Sacubitril/Valsartan for Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in the Netherlands: A Country Adaptation Analysis Under the Former and Current Dutch Pharmacoeconomic Guidelines. *Value Health*. 2017;20(10):1260-9.
558. van der Pol S, Degener F, Postma MJ, Vemer P. An Economic Evaluation of Sacubitril/Valsartan for Heart Failure Patients in the Netherlands. *Value Health*. 2017;20(3):388-96.
559. Sandhu AT, Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD, Heidenreich PA. Cost-effectiveness of sacubitril-valsartan in patients who have heart failure with reduced ejection fraction. *Ann Intern Med*. 2017;166(8):607-8.
560. McMurray JJ, Trueman D, Hancock E, Cowie MR, Briggs A, Taylor M, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart*. 2018;104(12):1006-13.
561. Mejía A, Richardson G, Pattenden J, Cockayne S, Lewin R. Cost-effectiveness of a nurse facilitated, cognitive behavioural self-management programme compared with usual care using a CBT manual alone for patients with heart failure: secondary analysis of data from the SEMAPHOR trial. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(9):1214-20.
562. Maru S, Byrnes J, Carrington MJ, Chan YK, Thompson DR, Stewart S, et al; WHICH? Trial Investigators. Cost-effectiveness of home versus clinic-based management of chronic heart failure: extended follow-up of a pragmatic, multicentre randomized trial cohort — The WHICH? study (Which Heart Failure Intervention Is Most Cost-Effective and Consumer Friendly in Reducing Hospital Care). *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:368-75.
563. Bocchi EA, da Cruz FD, Brandão SM, Issa V, Ayub-Ferreira SM, la Rocca HB, et al. Cost-effectiveness benefits of a disease management program: the REMADHE Trial Results. *J Card Fail*. 2018 Apr 30. pii: S1071-9164(18)30168-4.
564. Dang W, Yi A, Jhamnani S, Wang SY. Cost-effectiveness of multidisciplinary management program and exercise training program in heart failure. *Am J Cardiol*. 2017;120(8):1338-43.
565. Kühr EM, Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Cost-effectiveness of supervised exercise therapy in heart failure patients. *Value Health*. 2011;4(5 Suppl 1):S100-7.
566. Boyne JJ, Van Asselt AD, Gorgels AP, Steuten LM, De Weerd G, Kragten J, et al. Cost-effectiveness analysis of telemonitoring versus usual care in patients with heart failure: The TEHAF-study. *J Telemed Telecare*. 2013;19(5):242-8.
567. Cano Martín JA, Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M. Economic impact assessment from the use of a mobile app for the self-management of heart diseases by patients with heart failure in a Spanish region. *J Med Syst*. 2014;38(9):96.
568. Neumann A, Mostardt S, Biermann J, Gelbrich G, Goehler A, Geisler BP, et al. Cost-effectiveness and cost-utility of a structured collaborative disease management in the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(4):304-9.
569. Hutchinson J, Scott DA, Clegg AJ, Loveman E, Royle P, Bryant J, et al. Cost-effectiveness of left ventricular-assist devices in end-stage heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(2):175-85.
570. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
571. Gheorghiadu M, Shah AN, Vaduganathan M, Butler J, Bonow RO, Rosano GM, et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes: academics', clinicians', industry's, regulators', and payers' perspectives. *Heart Fail Clin*. 2013;9(3):285-90, v-vi.
572. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17.
573. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Internações por insuficiência cardíaca. Brasília; 2017.
574. Kociol RD, Hammill BG, Fonarow GC, Klaskala W, Mills RM, Hernandez AF, et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: Comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am Heart J*. 2010;160(5):885-92.
575. Metra M, Felker GM, Zacà V, Bugatti S, Lombardi C, Bettari L, et al. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. *Int J Cardiol*. 2010;144(2):175-9.
576. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):87-90.
577. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):544-58.
578. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med*. 1992;21(6):669-74.
579. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow GC. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail*. 2009;15(6):256-64.
580. Ducros L, Logeart D, Vicaut E, Henry P, Plaisance P, Collet JP, et al; CPAP collaborative study group. CPAP for acute cardiogenic pulmonary oedema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomised multicentre study. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1501-9.

581. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341(9):625-34.
582. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(16):e232-e68.
583. Levy P, Compton S, Welch R, Delgado G, Jennett A, Penugonda N, et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50(2):144-52.
584. Cotter G, Metzko E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*. 1998;351(9100):389-93.
585. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
586. Rathore SS, Foody JM, Wang Y, Smith GL, Herrin J, Masoudi FA, et al. Race, quality of care, and outcomes of elderly patients hospitalized with heart failure. *JAMA*. 2003;289(19):2517-24.
587. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H; Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure (IMPROVE-CHF) Study Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation*. 2007;115(24):3103-10.
588. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):29-38.
589. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectionN fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95.
590. Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):421-38.
591. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416-22.
592. Behnes M, Brueckmann M, Ahmad-Nejad P, Lang S, Wolpert C, Elmas E, et al. Diagnostic performance and cost effectiveness of measurements of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnea or peripheral edema. *Int J Cardiol*. 2009;135(2):165-74.
593. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004;350(7):647-54.
594. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al; EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: The EFICA study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(7):697-705.
595. Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med*. 1991;90(3):353-9.
596. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2016;23(3):223-42.
597. Moore CL, Rose GA, Tayal VS, Sullivan DM, Arrowood JA, Kline JA. Determination of left ventricular function by emergency physician echocardiography of hypotensive patients. *Acad Emerg Med*. 2002;9(3):186-93. Erratum in: *Acad Emerg Med* 2002;9(6):642.
598. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(1):70-7.
599. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, Miller RM, Murray AF, Croft PE, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med*. 2009;16(3):201-10.
600. Ponikowski P, Jankowska EA. Pathogenesis and clinical presentation of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(4):331-7.
601. Rudiger A, Harjola VP, Müller A, Mattila E, Säila P, Nieminen M, et al. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):662-70.
602. Miró Ò, Rossello X, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero-Puente P, et al; ICA-SEMES Research Group. Predicting 30-day mortality for patients with acute heart failure in the emergency department: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;167(10):698-705.
603. Taylor DM, Fui MN, Chung AR, Gani L, Zajac JD, Burrell LM. A comparison of precipitants and mortality when acute decompensated heart failure occurs in the community and hospital settings. *Heart Lung Circ*. 2012;21(8):439-43.
604. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2281-93.
605. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1797-804.
606. Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):32G-40G.
607. Almeida Júnior GL, Esporcatte R, Rangel FO, Rocha RM, Gouvêa e Silva Gde M, Tura BR, et al. [Therapy of advanced heart failure adapted to hemodynamic objectives acquired by invasive hemodynamic monitoring]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(4):247-53.
608. Collins S, Storrow AB, Albert NM, Butler J, Ezekowitz J, Felker GM, et al; SAEM/HFSA Acute Heart Failure Working Group. Early management of patients with acute heart failure: state of the art and future directions. A consensus document from the society for academic emergency medicine/heart failure society of America acute heart failure working group. *J Card Fail*. 2015;21(1):27-43.
609. Peacock F, Beckley P, Clark C, Disch M, Hewins K, Hunn D, et al. Recommendations for the evaluation and management of observation services: a consensus white paper: the Society of Cardiovascular Patient Care. *Crit Pathw Cardiol*. 2014;13(4):163-98.
610. Miró Ò, Peacock FW, McMurray JJ, Bueno H, Christ M, Maisel AS, et al; Acute Heart Failure Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. European Society of Cardiology - Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(4):311-20.
611. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572-80.

612. Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, Yancy CW, Bonow RO, Gheorghiade M. Is hospital admission for heart failure really necessary?: the role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):121-6.
613. Zuckerman RB, Sheingold SH, Orav EJ, Ruhter J, Epstein AM. Readmissions, observation, and the hospital readmissions reduction program. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1543-51.
614. Collins SP, Schauer DP, Gupta A, Brunner H, Storrow AB, Eckman MH. Cost-effectiveness analysis of ED decision making in patients with non-high-risk heart failure. *Am J Emerg Med*. 2009;27(3):293-302.
615. Collins SP, Storrow AB. Acute heart failure risk stratification: can we define low risk? *Heart Fail Clin*. 2009;5(1):75-83, vii.
616. Peacock WF. Using the emergency department clinical decision unit for acute decompensated heart failure. *Cardiol Clin*. 2005;23(4):569-88, viii.
617. Butler J, Hanumanthu S, Chomsky D, Wilson JR. Frequency of low-risk hospital admissions for heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;81(1):41-4.
618. Mak S, Azevedo ER, Liu PP, Newton GE. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest*. 2001;120(2):467-73.
619. Masip J, Gayà M, Páez J, Betbesé A, Vecilla F, Manresa R, et al. Pulse oximetry in the diagnosis of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(10):879-84.
620. Branson RD, Johannigman JA. Pre-hospital oxygen therapy. *Respir Care*. 2013;58(1):86-97.
621. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2005;294(24):3124-30.
622. Chen Y, Chen P, Hanaoka M, Huang X, Droma Y, Kubo K. Mechanical ventilation in patients with hypoxemia due to refractory heart failure. *Intern Med*. 2008;47(5):367-73.
623. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9517):1155-63.
624. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359(2):142-51.
625. Sacchetti A, Ramoska E, Moakes ME, McDermott P, Moyer V. Effect of ED management on ICU use in acute pulmonary edema. *Am J Emerg Med*. 1999;17(6):571-4.
626. Miró Ò, Hazlitt M, Escalada X, Llorens P, Gil V, Martín-Sánchez FJ, et al; ICA-SEMES Research Group. Effects of the intensity of prehospital treatment on short-term outcomes in patients with acute heart failure: the SEMICA-2 study. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(4):347-61.
627. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-72.
628. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(7):541-7.
629. Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):54-62.
630. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964-75.
631. Di Lullo L, Bellasi A, Russo D, Cozzolino M, Ronco C. Cardiorenal acute kidney injury: Epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:143-50.
632. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current approach to decongestive therapy in acute heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(6):367-78.
633. Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JG, Anker SD, et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(5):471-82.
634. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Kardiol Pol*. 2016;74(10):1037-147.
635. Ho EC, Parker JD, Austin PC, Tu JV, Wang X, Lee DS. Impact of nitrate use on survival in acute heart failure: a propensity-matched analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 12;5(2). pii: e002531.
636. Singh A, Laribi S, Teerlink JR, Mebazaa A. Agents with vasodilator properties in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2017;38(5):317-25.
637. Wakai A, McCabe A, Kidney R, Brooks SC, Seupaul RA, Diercks DB, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 6(8):CD005151.
638. Petersen JW, Felker GM. Inotropes in the management of acute heart failure. *Crit Care Med*. 2008;36(1 Suppl):S106-11.
639. Cody RJ. Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with chronic congestive heart failure? I. Introduction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(2):559-61.
640. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):515-29.
641. Unverferth DA, Blanford M, Kates RE, Leier CV. Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. *Am J Med*. 1980;69(2):262-6.
642. Montera MW, Pereira SB, Colafranceschi AS, Almeida DR, Tinoco EM, Rocha RM, et al. Summary of the II Brazilian Guideline update on Acute Heart Failure 2009/2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(5):375-83.
643. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al; OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):997-1003.
644. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1242-54.
645. Packer M. REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. *Circulation*. 2005;112:3362-4.
646. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghiade M, Warnica JW, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J*. 2007;153(1):98-104.
647. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):47G-58G.
648. Campia U, Nodari S, Gheorghiade M. Acute heart failure with low cardiac output: can we develop a short-term inotropic agent that does not increase adverse events? *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(3):100-9.
649. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):57-64.
650. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA*. 2006;296(18):2217-26.

651. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al; Italian survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1207-15.
652. Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, et al; CardShock study investigators. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. *Crit Care*. 2016;20(1):208.
653. Simões MM, Schwartzmann PV. Emprego de drogas inotrópicas e vasodilatadoras na insuficiência cardíaca aguda. In: Moreira MC, Montenegro ST, de Paola AM. (editores). Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2a. ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 1195-212.
654. Magorien RD, Unverferth DV, Leier CV. Hydralazine therapy in chronic congestive heart failure. Sustained central and regional hemodynamic responses. *Am J Med*. 1984;77(2):267-74.
655. Leier CV, Desch CE, Magorien RD, Triffon DW, Unverferth DV, Boudoulas H, et al. Positive inotropic effects of hydralazine in human subjects: comparison with prazosin in the setting of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1980;46(6):1039-44.
656. Binkley PF, Starling RC, Hammer DF, Leier CV. Usefulness of hydralazine to withdraw from dobutamine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1991;68(10):1103-6.
657. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005;294(13):1664-70.
658. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al; ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA*. 2005;294(13):1625-33.
659. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, et al; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *Int J Cardiol*. 2014;172(1):165-72.
660. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, et al; B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. INTerruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J*. 2009;30(18):2186-92.
661. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):190-9.
662. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, Gonzini L, Lucci D, D'Ambrosi C, et al; Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(1):77-84.
663. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002;360(9335):752-60.
664. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98(6):793-5.
665. Jois-Bilowich P, Michota F, Bartholomew JR, Glauser J, Diercks D, Weber J, et al; Adhere Scientific Advisory Committee and Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized heart failure patients. *J Card Fail*. 2008;14(2):127-32.
666. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al; ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-9.
667. Shivkumar K, Jafri SM, Gheorghiade M. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: a review of randomized trials with special reference to the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) Trial. *Prog Cardiovasc Dis*. 1996;38(4):337-42.
668. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-9.
669. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1674-83.
670. Werdan K, Gielen S, Ebelt H, Hochman JS. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2014;35(3):156-67.
671. Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(9):848-74.
672. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AI, Sampaio RO, Rosa VE, Accorsi TA, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: abordagem das lesões anatomicamente importantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6 suppl 2):1-34.
673. Ristić AD, Imazio M, Adler Y, Anastakis A, Badano LP, Brucato A, et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2014;35(34):2279-84.
674. Get With The Guidelines - American Heart Association. [Cited in 2018 Jan 10]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Professional/GetWithTheGuidelines/Get-With-The-Guidelines---HFStroke_UCM_001099_SubHomePage.jsp.
675. Adesão às Diretrizes Assistenciais de Insuficiência Cardíaca, Fibrilação Atrial e Síndrome Coronariana Aguda: um Programa de Boas Práticas Clínicas em Cardiologia. [Citado em 2018 jan 10]. Disponível em: <http://cardiol.br/boaspraticasclinicas/documentos/protocolo.pdf>
676. Ellrodt AG, Fonarow GC, Schwamm LH, Albert N, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Synthesizing lessons learned from get with the guidelines: the value of disease-based registries in improving quality and outcomes. *Circulation*. 2013;128(22):2447-60.
677. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. *JAMA*. 2007;297(1):61-70.
678. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):76-84.
679. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):774-84.
680. Bradley EH, Curry L, Horwitz LI, Sipsma H, Wang Y, Walsh MN, et al. Hospital strategies associated with 30-day readmission rates for patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):444-50.
681. Albert NM. A systematic review of transitional-care strategies to reduce rehospitalization in patients with heart failure. *Heart Lung*. 2016;45(2):100-13.

Diretrizes

682. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, Lin Z, Ross JS, Horwitz LJ, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ*. 2015 Feb 5;350:h411.
683. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119(12 Suppl 1):S3-S10.
684. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433-41.
685. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-66.
686. Lee DS, Stukel TA, Austin PC, Alter DA, Schull MJ, You JJ, et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. *Circulation*. 2010;122(18):1806-14.
687. Blood AJ, Fraiche AM, Eapen ZJ. Is an admission for decompensated heart failure inevitable? *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(2):171-7.
688. Dolansky MA, Capone L, Leister E, Boxer RS. Targeting heart failure rehospitalizations in a skilled nursing facility: a case report. *Heart Lung*. 2016;45(5):392-6.
689. Saito M, Negishi K, Marwick TH. Meta-analysis of risks for short-term readmission in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2016;117(4):626-32.
690. Kansagara D, Englander H, Salanitro A, Kagen D, Theobald C, Freeman M, et al. Risk prediction models for hospital readmission: a systematic review. *JAMA*. 2011;306(15):1688-98.
691. Attaallah S, Klymko K, Hopp FP. Self-care among older adults with heart failure. *Gerontol Geriatr Med*. 2016 Dec 21;2:2333721416684013.
692. Rice H, Say R, Betihavas V. The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure: a systematic review. *Patient Educ Couns*. 2018;101(3):363-374.
693. Wan TT, Terry A, Cobb E, McKee B, Tregerman R, Barbaro SD. Strategies to modify the risk of heart failure readmission: a systematic review and meta-analysis. *Health Serv Res Manag Epidemiol*. 2017 Apr 18;4:2333392817701050.
694. Soundarraj D, Singh V, Satija V, Thakur RK. Containing the cost of heart failure management: a focus on reducing readmissions. *Heart Fail Clin*. 2017;13(1):21-8.
695. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*. 2010;303(17):1716-22.
696. Duflos CM, Solecki K, Papinaud L, Georgescu V, Roubille F, Mercier G. The Intensity of primary care for heart failure patients: a determinant of readmissions? The CarPaths Study: A French region-wide analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163268.
697. Di Palo KE, Patel K, Assafin M, Piña IL. Implementation of a Patient navigator program to reduce 30-day heart failure readmission rate. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(2):259-66.
698. Huntley AL, Johnson R, King A, Morris RW, Purdy S. Does case management for patients with heart failure based in the community reduce unplanned hospital admissions? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(5):e010933.
699. Monza K, Harris D, Shaw C. The role of the nurse navigator in the management of the heart failure patient. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2015;27(4):537-49.
700. Luttik ML, Jaarsma T, van Geel PP, Brons M, Hillege HL, Hoes AW, et al. Long-term follow-up in optimally treated and stable heart failure patients: primary care vs. heart failure clinic. Results of the COACH-2 study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1241-8.
701. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
702. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al; ABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1287-96.
703. El-Banayosy A, Cabaugh D, Zittermann A, Kitzner L, Arusoglu L, Morshuis M, et al. A multidisciplinary network to save the lives of severe, persistent cardiogenic shock patients. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(2):543-7.
704. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2246-56.
705. Doll JA, Ohman EM, Patel MR, Milano CA, Rogers JG, Wohns DH, et al. A team-based approach to patients in cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(3):424-33.
706. Johnston L, Oldenburg G. Simulation for neonatal extracorporeal membrane oxygenation teams. *Semin Perinatol*. 2016;40(7):421-9.
707. Lansdowne W, Machin D, Grant DJ. Development of the orpheus perfusion simulator for use in high-fidelity extracorporeal membrane oxygenation simulation. *J Extra Corpor Technol*. 2012;44(4):250-5.
708. Montero S, Combes A, Schmidt M. The extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) high-fidelity simulator: the best complementary tool to learn the technique. *J Thorac Dis*. 2017;9(11):4273-6.
709. Al Disi M, Alsalemi A, Alhomsy Y, Bensaali F, Amira A, Alinier G. Revolutionizing ECMO simulation with affordable yet high-Fidelity technology. *Am J Emerg Med*. 2018;36(7):1310-2.
710. Puślecki M, Ligowski M, Kiel M, Dąbrowski M, Stefaniak S, Maciejewski A, et al. ECMO therapy simulator for extracorporeal life support. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):506-8.
711. Na SJ, Chung CR, Jeon K, Park CM, Suh GY, Ahn JH, et al. Association Between Presence of a Cardiac Intensivist and Mortality in an Adult Cardiac Care Unit. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2637-48.
712. Na SJ, Park TK, Lee GY, Cho YH, Chung CR, Jeon K, et al. Impact of a cardiac intensivist on mortality in patients with cardiogenic shock. *Int J Cardiol*. 2017 Oct 1;244:220-5.
713. Katz JN, Minder M, Olenchok B, Price S, Goldfarb M, Washam JB, et al. The Genesis, Maturation, and Future of Critical Care Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):67-79.
714. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremiszov TT, Young TL. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *JAMA*. 2002;288(17):2151-62.
715. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
716. Rossello X, Vila M, Rivas-Lasarte M, Ferrero-Gregori A, Sans-Roselló J, Duran-Cambra A, et al. Impact of pulmonary artery catheter use on short- and long-term mortality in patients with cardiogenic shock. *Cardiology*. 2017;136(1):61-9.
717. Yamazaki Y, Oba K, Matsui Y, Morimoto Y. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Anesth*. 2018;32(2):167-73.
718. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):529-37.

719. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
720. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Third INTERMACS Annual Report: the evolution of destination therapy in the United States. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(2):115-23.
721. Stretch R, Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. National trends in the utilization of short-term mechanical circulatory support: incidence, outcomes, and cost analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(14):1407-15.
722. Borisenko O, Wylie G, Payne J, Bjessmo S, Smith J, Firmin R, et al. The cost impact of short-term ventricular assist devices and extracorporeal life support systems therapies on the National Health Service in the UK. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(1):41-8.
723. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(19):e7-e26.
724. Gilotra NA, Stevens GR. Temporary mechanical circulatory support: a review of the options, indications, and outcomes. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(Suppl 1):75-85.
725. Peura JL, Colvin-Adams M, Francis CS, Grady KL, Hoffman TM, Jessup M, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(22):2648-67.
726. Haj-Yahia S, Birks EJ, Amrani M, Petrou M, Bahrami T, Dreyfus G, et al. Bridging patients after salvage from bridge to decision directly to transplant by means of prolonged support with the CentriMag short-term centrifugal pump. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(1):227-30.
727. John R, Long JW, Massey HT, Griffith BP, Sun BC, Tector AJ, et al. Outcomes of a multicenter trial of the Levitronix CentriMag ventricular assist system for short-term circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(4):932-9.
728. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1080-6.
729. Meineri M, Van Rensburg AE, Vegas A. Right ventricular failure after LVAD implantation: prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012;26(2):217-29.
730. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
731. Bacal F, Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [III Brazilian Guidelines for Cardiac Transplantation]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(1 Suppl):e16-76.
732. Stevenson LW. Crisis awaiting heart transplantation: sinking the lifeboat. *JAMA Intern Med*. 2015;175(8):1406-9.
733. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, Gonzalez-Vilchez F, Villa-Arranz A, Delgado-Jimenez J, et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation: analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):763-72.
734. Kilic A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the United States-derived Index for Mortality Prediction After Cardiac Transplantation (IMPACT) using international registry data. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(5):492-8.
735. Platz E, Jhund PS, Campbell RT, McMurray JJ. Assessment and prevalence of pulmonary oedema in contemporary acute heart failure trials: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(9):906-16.
736. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31(5):CD005351.
737. Metkus TS, Albaeni A, Chandra-Strobo N, Eid SM. Incidence and prognostic impact of respiratory support in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2017;119(2):171-7.
738. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, Behar S, Shotan A, Sandach A, et al; Heart Failure Survey in Israel (HFSIS) Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care*. 2011;13(2):76-80.
739. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2616-25.
740. Dias JC, Ramos AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(Suppl 1):3-60.
741. World Health Organization. (WHO). Chagas disease (American trypanosomiasis). Geneva; 2015.
742. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(6):33-43.
743. Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE, et al. Chagas' disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(7):447-52.
744. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília; 2017.
745. Brasil. Ministério da Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. *Bol Epidemiol*. 2015;46(21):1-9.
746. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília; 2014.
747. Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de Chagas aguda e crônica. *Rev Patol Trop*. 2013;42(4):475-8.
748. Parada H, Carrasco HA, Añez N, Fuenmayor C, Inglessis I. Cardiac involvement is a constant finding in acute Chagas' disease: a clinical, parasitological and histopathological study. *Int J Cardiol*. 1997;60(1):49-54.
749. Pinto AY, Valente SA, Valente VaC, Ferreira Junior AG, Coura JR. [Acute phase of Chagas disease in the Brazilian Amazon region: study of 233 cases from Pará, Amapá and Maranhão observed between 1988 and 2005]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(6):602-14.
750. Rassi AR. Fase aguda. In: Brener AZ, Barral-Netto M. (editor). *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 231-45.
751. Pinto AY, Valente SA, Valente Vda C. Emerging acute Chagas disease in Amazonian Brazil: case reports with serious cardiac involvement. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(6):454-60.
752. Ferreira HO, Miziara JL. Aspectos clínicos da cardiopatia chagásica aguda. In: Cançado JR, Chuster M. (editors). *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Imprensa Oficial; 1985.

753. Dias JC. [Notes about of Trypanosoma cruzi and yours bio-ecology characteristics with agents of the transmission by meals]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(4):370-5.
754. Pinto AY, Valente Vda C, Coura JR, Valente SA, Junqueira AC, Santos LC, et al. Clinical follow-up of responses to treatment with benznidazol in Amazon: a cohort study of acute Chagas disease. *PLoS One.* 2013;8(5):e64450.
755. Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(6):434-42.
756. da Costa PA, Segatto M, Durso DF, de Carvalho Moreira WJ, Junqueira LL, de Castilho FM, et al. Early polymerase chain reaction detection of Chagas disease reactivation in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(7):797-805.
757. Bocchi EA, Fiorelli A; First Guideline Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology.. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20(6):637-45.
758. Qvarnstrom Y, Schijman AC, Veron V, Aznar C, Steurer F, da Silva AJ. Sensitive and specific detection of Trypanosoma cruzi DNA in clinical specimens using a multi-target real-time PCR approach. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(7):e1689.
759. Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis. *Crit Care Clin.* 2013;29(3):465-83.
760. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
761. Fruhwald F, Lassner D, Fruhwald S, Gross UM, Dapunt O, Schultheiss HP. Immunosuppressive treatment in fulminant myocarditis and gene expression pattern associated with, but no histological confirmation of giant cell myocarditis. *ESC Heart Fail.* 2017;4(2):190-2.
762. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira AC Jr, Rabischoffsky A, Ianni BM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4 Suppl 1):1-36.
763. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol.* 2018 Mar 13. [Epub ahead of print].
764. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
765. Dalton A, Shahul S. Cardiac dysfunction in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(2):158-164.
766. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(3):526-35.
767. Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock.* 2014;41(1):12-24.
768. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello G, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014;29(4):500-11.
769. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Carrer S, Caricato A, Fassini P, et al; Albumin Italian Outcome Sepsis Study Investigators. Sequential N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin measurements during albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2016;44(4):707-16.
770. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakyntinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care.* 2014;18(3):R94.
771. Abdel-Hady HE, Matter MK, El-Arman MM. Myocardial dysfunction in neonatal sepsis: a tissue Doppler imaging study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):318-23.
772. Weng L, Liu YT, Du B, Zhou JF, Guo XX, Peng JM, et al. The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Crit Care.* 2012;16(3):R71.
773. Besen BA, Taniguchi LU. Negative fluid balance in sepsis: when and how? *Shock.* 2017;47(1S Suppl 1):35-40.



Calendário

73º Congresso Brasileiro de Cardiologia

De 14 a 16 de Setembro de 2018

CICB - Centro Internacional de Convenções do Brasil (DF)

<http://cardio2018.com.br>

XV Congresso Brasileiro de Cardiogeriatría - DECAGE 2018

12 a 13 de outubro de 2018

Florianópolis (SC)

<http://departamentos.cardiol.br/decage2014/>

XV Congresso do Departamento de Hipertensão Arterial da SBC

01 a 02 de novembro de 2018

Salvador (BA)

<http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/>

XXV Congresso Brasileiro de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular Pediátrica

1 a 3 de novembro de 2018

Maceió (AL)

<https://pebmed.com.br/event/xxv-congresso-brasileiro-de-cardiologia-e-cirurgia-cardiovascular-pediatria/>

Vol. 111, Nº 4, Outubro 2018

Anatomia patológica

Estratégia Guiada por Reserva de Fluxo Fracionada na Síndrome Coronária Aguda: Revisão Sistemática Metanálise

José Luis Martins

Aterosclerose/Endotélio/Vascular

Efeitos da Rosuvastatina sobre Apolipoproteína J em Artérias de Ratos Lesionadas com Balão

Ning Yang, Bo Dong, Jinyu Yang, Yang Li, Lu Kou, Yue Liu, Qin Qin

Cardiopatias e Gravidez

Análise de Teste Genéticos e de Desfecho da Gestação de 362 Fetos com Cardiopatia Congênita Identificados por Ultrassom Pré-Natal

Shiyu Luo, Dahua Meng, Qifei Li, Xuehua Hu, Yuhua Chen, Chun He, Bobo Xie, Shangyang She, Yingfeng Li, Chunyun Fu

Genética/Biologia Molecular

Preditores de Recrutamento Familiar em um Programa de Rastreamento Genético em Cascata para Hipercolesterolemia Familiar

Pâmela Rodrigues de Souza Silva, Cinthia Elim Jannes, Theo G. M. Oliveira, Luz Marina Gómez Gómez, José E. Krieger, Raul D. Santos, Alexandre Costa Pereira